

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1929-1930.

N° 8.

---

# HUMIDITÉ ET CENDRES

## de Certains Extraits officinaux

---

### THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris  
(Pharmacie)

*Présentée et soutenue le*

1929.

PAR

**Hippolyte TROUILLET**

PHARMACIEN

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

---

JURY { MM. GORIS, Président.  
PERROT, Professeur.  
MASCRÉ, Agrégé.

---

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

---

1929







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41543731\\_0077](https://archive.org/details/IA41543731_0077)

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1929-1930.

N° 8.

# HUMIDITÉ ET CENDRES de Certains Extraits officinaux

---

## THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris  
(Pharmacie)

*Présentée et soutenue le*

*1929.*

PAR

**Hippolyte TROUILLET**

PHARMACIEN

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

JURY { MM. GORIS, Président.  
PERROT, Professeur.  
MASCRÉ, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

1929

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

## ADMINISTRATION

MM. RADAIS, Doyen, O. \*, I.  
 PERROT, Assesseur, O. \*, I.  
 G. DURSENT, Secrétaire, \*, I.

## PROFESSEURS

|                              |                                     |
|------------------------------|-------------------------------------|
| MM. RADAIS, O. *,  I. ....   | Cryptogamie et Microbiologie.       |
| BÉHAL, Membre de l'Institut, |                                     |
| G. O. *,  I. ....            | Chimie organique.                   |
| PERROT, O. *,  I. ....       | Histoire naturelle des Médicaments. |
| COUTIÈRE, O. *,  I. ....     | Zoologie.                           |
| GRIMBERT, *,  I. ....        | Chimie biologique.                  |
| LEBEAU, O. *,  I. ....       | Pharmacie chimique.                 |
| DELÉPINE, O. *,  I. ....     | Hydrologie et Hygiène.              |
| GUERBET, *,  I. ....         | Toxicologie.                        |
| BOUGAULT, *,  I. ....        | Chimie analytique.                  |
| GORIS, *,  I. ....           | Pharmacie galénique.                |
| GUÉRIN, *,  I. ....          | Botanique générale.                 |
| TASSILLY, *,  I. ....        | Physique.                           |
| DAMIENS, *,  I. ....         | Chimie minérale.                    |

Professeur honoraire : M. A VILLIERS, \*, I.

## CHARGÉS DE COURS

|                            |                                             |
|----------------------------|---------------------------------------------|
| MM. SOMMELET, *,  I. ....  | Minéralogie.                                |
| Marc HONNORAT, *,  I. .... | Législation et Déontologie pharmaceutiques. |
| LUTZ, *,  I. ....          | Cryptogamie.                                |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

|                      |                        |                 |
|----------------------|------------------------|-----------------|
| MM. SOMMELET, *,  I. | MM HÉRISSEY, O. *,  I. | MM. MASCRÉ,  I. |
| LUTZ, *,  I          | DELABY *,  A.          | FLEURY,  I.     |
| LAUNOY, O. *,  I.    | PICON,  I              | BACH,  I.       |
|                      | FABRE  A.              |                 |

## CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

|                                                                               |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| MM. DEFACQZ, *,  I. ....                                                      | Chimie générale.   |
| FABRE,  A, et FLEURY  I,                                                      |                    |
| agrégés, chargés des travaux de                                               | Chimie analytique. |
| SOUÈGES,  I. ....                                                             | Micrographie       |
| LEROUX.  I. ....                                                              | Physique.          |
| DEVAL,  I. ....                                                               | Microbiologie.     |
| HÉRISSEY, O. *,  I                                                            | Delaby, *,  A.     |
| et PICON,  I., agrégés, chargés des Travaux généraux de 4 <sup>e</sup> année. |                    |
| Bibliothécaire en Chef : M BEAULIEUX,  I.                                     |                    |



A MON MAÎTRE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GORIS

DIRECTEUR DE LA PHARMACIE CENTRALE DES HÔPITAUX ET HOSPICES CIVILS  
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

*Hommage de respectueuse reconnaissance.*

A MES PARENTS.

MEIS ET AMICIS.

## INTRODUCTION.

---

De toutes les formes pharmaceutiques, celles qui ont le plus fait l'objet de recherches particulières, sont certainement les extraits.

Ce sont d'ailleurs des médicaments d'emploi facile, courant, et qui ont toujours été considérés comme étant de première importance.

Leur préparation, assez délicate, est certainement l'un des problèmes les plus difficiles de l'art pharmaceutique.

Aussi, les essais concernant la caractérisation des principes actifs, tant au point de vue qualitatif que quantitatif occupent-ils une grande place dans la littérature.

Certaines recherches qui, à première vue, paraissent moins importantes sont restées dans l'ombre, et, parmi celles-ci, il faut signaler les dosages des cendres et de l'humidité, lesquels ont cependant leur intérêt lorsqu'il s'agit des caractères organoleptiques de ces produits. On trouve bien, en parcourant les articles consacrés aux Extraits, des indications sur la teneur en cendres et en eau de certains d'entre eux, plus spécialement étudiés par l'auteur ; mais, à part les recherches déjà anciennes de

DIETERICH (1), de ALLEN et BREWIS (2), il n'y a pas de travaux d'ensemble sur ce sujet ; ces auteurs s'adressent d'ailleurs à des extraits qui n'appartiennent pas ou n'appartiennent plus à notre Pharmacopée.

Il nous a paru intéressant de reprendre cette question bien spéciale, d'un point de vue général, et cela d'autant plus que la Commission du Codex est saisie d'une demande de suppression des extraits mous.

A la demande de M. le Professeur A. GORIS, nous avons entrepris ce travail qui n'a d'autre prétention que d'être un travail documentaire devant servir à ceux qui auront la charge de donner les caractéristiques des Extraits dans le prochain Codex.

Toutes les maisons de droguerie ont mis gratuitement à notre disposition les Extraits du Codex 1908 ; nous pouvons donc dire que nos résultats se rapportent à des Extraits se trouvant couramment dans le commerce.

Qu'il nous soit permis, avant de commencer l'exposé de nos recherches, de remercier les maisons ADRIAN, DAUSSE, DARRASSE, PHARMACIE CENTRALE DE FRANCE, DELAMARE, VERNIN, pour leur empressement à mettre à notre disposition, le matériel dont l'étude constitue l'ensemble de ce travail.

Nous exprimons à notre Maître, M. le Professeur A. GORIS, notre profonde gratitude pour l'accueil si bienveillant que nous avons trouvé dans son laboratoire et pour les conseils éclairés, les incessants encouragements

(1) DIETERICH. — *Extracta Spissa et Sicca*, *Helfenberger Annalen*, 1897, 246.

(2) ALLEN et BREWIS. — The moisture and ash contents of Medicinal Extracts. *Pharm. Journ.* (4), 1911, 33, 172.

qu'il n'a cessé de nous prodiguer ; qu'il trouve ici l'expression de notre infinie reconnaissance.

Nous remercions aussi M. le Professeur EM. PERROT, et M. le professeur Agrégé M. MASCRÉ qui nous ont fait l'honneur de participer au Jury de notre thèse.

Nos remerciements vont également à notre Camarade M. M. JANOT, Assistant du Cours de Pharmacie galénique, pour ses conseils judicieux et sa bienveillante sympathie.

---



## PREMIÈRE PARTIE.

---

### CHAPITRE PREMIER.

---

#### Généralités.

---

« On donne le nom d'Extrait au produit de l'évaporation, jusqu'à un degré déterminé, d'une solution obtenue en traitant une substance végétale par un véhicule vaporisable, tel que l'eau, l'alcool, l'éther ». (Codex 1908, p. 253).

Les Pharmacopées françaises de 1866 et 1884 donnaient de ce mot une définition plus étendue, puisqu'elles mentionnaient les extraits de sucs de plantes et les extraits animaux, supprimés en 1908. Ces derniers existent toujours à la Pharmacopée, puisque l'Extrait de bile de bœuf a été rétabli avec de légères modifications au Supplément de 1926 et les extraits d'organes non injectables sont de véritables extraits fermes, préparés par macération aqueuse, en suivant une technique un peu particulière, imposée par la nature même de la matière première. La définition actuelle du Codex doit donc être élargie et comprendre les substances d'origine animale.

Depuis fort longtemps les extraits mous sont employés

en Pharmacie et l'on comprend la vogue de cette forme pharmaceutique, vogue due aux avantages d'une présentation correspondant à un véritable besoin : avoir, sous un volume très réduit, une drogue végétale ou animale, très active. Comme le disait JAURAND (1) : « le but général que l'on se propose, c'est d'obtenir, sous un petit volume, les principes médicamenteux des plantes ou des animaux, sans leur faire éprouver aucun changement dans leur nature ; plus on approche de ce résultat, plus on est près de la perfection ».

Malheureusement cette perfection ne peut être atteinte, car on se heurte pratiquement à certains inconvénients qui font sensiblement diminuer les avantages de cette forme galénique :

1° Impossibilité de trouver un solvant qui enlèverait les principes actifs de la plante sans dissoudre de matières inertes ou nuisibles. Suivant la nature du produit traité, on emploie bien différents liquides : eau, alcool, éther, mais, malgré cela, le principe actif reste noyé dans la masse des matières inertes dissoutes, et, quelquefois, il n'y a pas un parallélisme rigoureux entre l'action de la plante et celle de son extrait.

2° Difficulté d'éviter les altérations qui se produisent au cours de la préparation, altérations dues soit à la chaleur exigée pour l'évaporation des liquides, soit à l'action oxydante de l'air, soit même à l'action hydrolysante de l'eau, à chaud.

3° Variation de la consistance du produit au cours de sa conservation. En effet, certains extraits durcissent à la longue, mais la plus grande partie s'hydratent et deviennent des milieux favorables au développement des moisissures.

Cependant nous trouvons cette forme pharmaceutique dans toutes les Pharmacopées. Quelques-unes même admettent un très grand nombre d'extraits, comme le

(1) JAURAND. — Des Extraits en général. *Thèse Pharm.*, Paris, 1849.

montre le tableau suivant, dans lequel nous avons laissé volontairement de côté les extraits fluides, officiels en France seulement depuis 1908, mais utilisés depuis longtemps dans d'autres Pharmacopées et souvent même avec une véritable profusion (144 dans la Pharmacopée mexicaine de 1925).

| Pharmacopées      | Années         | Nombre d'extraits | Extraits |        |      |                       |
|-------------------|----------------|-------------------|----------|--------|------|-----------------------|
|                   |                |                   | mous     | fermes | secs | divers (semi-fluides) |
| Allemande.....    | 1926           | 17                |          | 6      | 10   | 1 (très mou)          |
| Américaine.....   | 1926           | 16                | 5        | »      | 11   | »                     |
| Anglaise.....     | 1914           | 17                | 6        | »      | 11   | »                     |
| Autrichienne..... | 1906           | 28                | 5        | 12     | 11   | »                     |
| Belge.....        | 1906           | 23                | 2        | 8      | 13   | »                     |
| Espagnole.....    | 1915           | 37                | 5        | 27     | 4    | 1                     |
| Française.....    | 1866           | 76                | 59       | 13     | 1    | 3                     |
| —                 | 1884           | 59                | 42       | 12     | »    | 5                     |
| —                 | 1895           | 6                 | 5        | »      | 1    | »                     |
| —                 | 1908 et suppl. | 33                | 18       | 10     | 3    | 2                     |
| Hollandaise.....  | 1905           | 23                | »        | 14     | 8    | 1                     |
| Italienne.....    | 1920           | 25                | 20       | »      | 3    | 2                     |
| Japonaise.....    | 1922           | 20                | »        | 9      | 9    | 2 (très mou)          |
| Mexicaine.....    | 1925           | 25                | »        | »      | 25   | »                     |
| Portugaise.....   | 1876           | 57                | 33       | 23     | 1    | »                     |
| Roumaine.....     | 1926           | 22                | 14       | »      | 6    | 2                     |
| Suisse.....       | 1907           | 21                | 10       | 2      | 8    | 1 (très mou)          |

On voit que le nombre des extraits utilisés est encore élevé. On remarque parmi ceux-ci les extraits secs, forme légalement toute récente, puisque, il y a 30 ans seulement, ils n'étaient mentionnés dans aucune Pharmacopée ; ils prennent aujourd'hui de plus en plus d'importance. Les extraits mous demeurent toujours en quantité supérieure aux extraits fermes. D'ailleurs, peu de Pharmacopées adoptent ces deux formes, ayant généralement opté pour l'une ou l'autre, à moins qu'embarrassées pour en donner une définition précise elles ne les groupent sous le même titre.

Etant donné le succès des extraits, on a cherché à les fabriquer avec le maximum de garantie ; croyant résoudre les questions d'altération, de conservation et d'utilisation on a employé des consistances différentes, mais, par suite de la complexité du problème, les résultats ne semblent que partiels.

C'est pourquoi, devant ces difficultés, les Pharmacopées ont cherché à fixer, avec le maximum de précision, toutes les techniques de préparation, mais, comme il est difficile d'adopter des procédés généraux pour des corps de composition essentiellement différente, on obtient parfois des résultats assez discordants. On s'est attaché à donner à ces extraits les mêmes caractères organoleptiques et surtout une teneur fixe en principe actif, de manière à obtenir des résultats physiologiquement identiques, ce qui, somme toute, est le point essentiel.

La condition primordiale, réglemant toutes les autres au cours de la préparation des extraits, est la conservation du principe actif, en qualité et en quantité ; elle nécessitera donc l'emploi d'un solvant déterminé, un mode d'épuisement spécial. Quant au mode d'évaporation, il n'interviendrait que pour éviter toute altération au cours de la conservation du produit terminé.

L'extrait une fois obtenu, on devra chercher à s'assurer

de sa bonne préparation et de sa qualité. Les moyens d'investigation sont peu nombreux.

Les caractères organoleptiques : aspect, couleur, odeur, saveur, densité, ne peuvent donner que des renseignements très vagues. La solubilité de l'extrait dans le liquide ayant servi à le préparer, les réactions caractéristiques d'identité donnent bien des indications utiles, mais les méthodes qui permettraient de faire un contrôle de la valeur réelle d'un extrait devraient comprendre une analyse quantitative de tout le produit. D'abord, la détermination de l'eau, des substances minérales qui interviennent pour une bonne part dans la masse de l'extrait, puis le dosage de la partie organique restante. Cependant, comme cette dernière est excessivement complexe, on s'en tiendrait uniquement au dosage des principes actifs.

Depuis longtemps, on a reconnu la nécessité de fixer la teneur en principes actifs des extraits, et, dès 1877, PATROUILLARD (1) réclamait la réglementation de leur composition. Il a fallu attendre l'édition du Codex de 1908 pour voir des méthodes officielles fixer le titre de ces préparations. Ce dosage des principes actifs n'intervient encore que pour un nombre très restreint d'extraits. Il est vrai que pratiquement on se heurte à de grandes difficultés. Les méthodes de dosage ne peuvent être établies qu'au fur et à mesure que la composition des végétaux sera mieux connue. D'autre part, ce n'est pas toujours un seul corps qui, physiologiquement, est le principe actif de l'extrait, mais un ensemble de produits dont l'action globale diffère parfois sensiblement de celle des différents facteurs qui les composent, de sorte que le dosage chimique doit être complété, parfois même remplacé, par un essai physiologique.

Pour certains extraits, le Codex donne une méthode de

(1) PATROUILLARD. — Des extraits pharmaceutiques; observations sur le rendement. *Journ. Pharm. Chim.* (4), 1877, 25, 117.

dosage, mais aucun titre en principe actif, indiquant par là que les recherches n'ont pu aboutir à la précision nécessaire. Mais il n'est pas douteux que le jour est proche où, pour chaque plante, chaque extrait, le Codex indiquera un dosage particulier, s'appliquant ainsi à fixer, avec le maximum de précision, la quantité de principes physiologiquement actifs à exiger de la drogue ou du produit fabriqué.

Si, pratiquement on n'a pu arriver à ce résultat, c'est que la plus grande difficulté que l'on rencontre dans le dosage, est l'impossibilité de donner une méthode générale d'extraction du principe actif, chaque cas étant particulier.

Des tentatives intéressantes ont déjà été faites dans ce but.

En ce qui concerne les alcaloïdes qui constituent, le plus souvent, le principe dont nous aurons à effectuer le dosage, nous pourrions pratiquer celui-ci en appliquant une des méthodes suivantes :

1° Précipitation des alcaloïdes à l'état de composés insolubles que l'on pèse ;

2° Extraction directe et pesée de l'alcaloïde ;

3° Extraction de l'alcaloïde et dosage acidimétrique en présence d'un indicateur coloré.

Les auteurs donnent la préférence, tantôt aux deux premiers procédés qui sont des procédés gravimétriques, tantôt au dernier, lequel est titrimétrique.

Une tentative d'unification a été faite en 1902 à la Conférence de Bruxelles, en fixant le titre des médicaments dits « héroïques », mais il n'est pas douteux que l'unification devra aussi porter sur la technique à employer, ainsi que l'a demandé le X<sup>e</sup> Congrès de Pharmacie de Bruxelles, à la suite du rapport du D<sup>r</sup> SCHAMELHOUT (1).

Sans cette unification des méthodes d'analyse, sur laquelle

(1) D<sup>r</sup> SCHAMELHOUT. — *Compte-rendu du X<sup>e</sup> Congrès internat. de Pharm.*, Bruxelles, 1911, 12.

M. le Pr. GORIS (1) a attiré plusieurs fois l'attention, on ne pourra pas établir de base définitive permettant de fixer le titre d'un médicament. Il faudra, pour arriver à cela, une étude approfondie de la nature du principe actif existant ou devant exister dans un extrait préparé dans de bonnes conditions et un examen critique de toutes les méthodes et techniques proposées. Ce n'est pas l'œuvre d'un jour, mais d'un grand nombre de travailleurs qui apporteront chacun leur collaboration.

(1) A. GORIS et WIRTH.— A propos de l'extrait de Noix vomique et de l'unification des méthodes d'analyse. *Bull. Sc. Pharm.*, 1910, **17**, 515-520. *Compte-rendu du X<sup>e</sup> Congrès intern. de Pharm.*, Bruxelles, 1911, 111-116.

A. GORIS.— Sur les préparations de Strychnées du Codex, 1908. *Bull. Sc. Pharm.*, 1910, **17**, 664-666.

A. GORIS et VOISIN. — A propos du dosage de l'extrait éthéré de Fougère mâle et de l'unification des méthodes d'analyse. *Bull. Sc. Pharm.*, 1912, **19**, 705.

A. GORIS et Em. PERROT.— Sur les préparations d'Aconit du nouveau Codex. *Bull. Sc. Pharm.*, 1908, **15**, 584.

A. GORIS et BEAUSITE. — A propos du dosage de l'extrait de Belladone et de l'unification des méthodes d'analyse. *Bull. Sc. Pharm.*, 1919, **26**, 53-59.

---

## CHAPITRE II.

---

Cendres. — Rendement en extrait. — Humidité.

---

### Cendres.

Aucune Pharmacopée ne mentionne la teneur en cendres des extraits. Les quelques chiffres indiqués par les auteurs qui ont parfois effectué ces dosages sont très différents.

Les cendres, variant d'ailleurs avec le véhicule utilisé pour la fabrication de l'extrait, pourraient permettre de distinguer la nature de celui-ci si elles n'étaient pas sujettes à de grandes variations dues à la provenance de la plante.

Les extraits alcooliques contiennent généralement d'autant moins de sels minéraux que l'alcool employé est d'un titre plus élevé et ils donnent moins de cendres que les extraits aqueux.

Les quantités de cendres obtenues dépendent également, dans une certaine mesure, de la méthode de dosage employée. On peut peser les cendres après calcination jusqu'à obtention d'un produit blanc ; mais, dans ce cas, il y a perte, par suite de la volatilisation, d'un certain nombre de composés. Il est plus rationnel d'éviter cette perte en faisant un dosage des cendres solubles et insolubles, l'ensemble constituant les cendres de l'extrait.

En tous cas, cette méthode donne des chiffres supérieurs à ceux obtenus par simple calcination.

Nous avons fait l'essai des deux méthodes sur deux extraits : Extrait de Ciguë et Extrait de Kola. Ils ont abouti à des chiffres très dissemblables :

*Extrait de Ciguë C :*

1. Sans lavage des cendres à l'eau..... 22,78 p. 100 (1)
2. Avec lavage des cendres à l'eau..... 32,31 p. 100

*Extrait de Kola C :*

1. Sans lavage des cendres à l'eau..... 9,71 p. 100
2. Avec lavage des cendres à l'eau..... 11,04 p. 100

MODE OPÉRATOIRE. — Ces résultats nous ont alors incité à faire le dosage des cendres dans les extraits en appliquant la méthode de dosage des cendres solubles et insolubles.

La technique que nous avons adoptée est celle employée par M. le Pr. A. GORIS (2) pour le dosage des cendres dans les extraits tanniques. Elle possède l'avantage d'éviter toute volatilisation des chlorures qui doivent entrer, pour une part importante, dans le poids des cendres. On pèse, dans une capsule en porcelaine préalablement portée au rouge puis refroidie, environ 2 gr. d'extrait que l'on calcine à basse température. Le charbon friable et léger est épuisé avec de l'eau chaude. Le résidu non soluble est alors calciné au four à moufle, pendant plusieurs heures. Le liquide aqueux d'épuisement est évaporé dans une capsule tarée ; le résidu est ensuite séché à 100° pendant plusieurs heures. On pèse ces sels et leur poids est ajouté à celui de la partie non soluble.

(1) Tous les chiffres indiqués sont calculés en p. 100 de l'extrait sec.

(2) A. GORIS. — Sur la préparation des solutions iodotanniques à base d'extraits végétaux. *Bull. Sc. Pharm.*, 1919, 26, 305.

### Humidité. Consistance. Rendement.

La teneur en eau des extraits est assez variable. C'est cependant un facteur important à déterminer, car de lui dépendent : le rendement de la plante en extrait et la consistance du produit.

Le rendement d'une plante en extrait, c'est-à-dire le rapport qui existe entre le poids d'extrait obtenu et celui de la drogue employée, varie naturellement suivant l'origine de la plante et aussi suivant le véhicule employé et le mode d'obtention du soluté.

D'autre part, les chiffres de rendement ne peuvent avoir une valeur absolue que si l'on rapporte les calculs à l'extrait sec ; car, ainsi que dit BRUNET (1), le rendement est également fonction de la quantité d'eau laissée dans l'extrait.

Les anciens Codex, en particulier celui de 1866, avaient donné dans un tableau les chiffres de rendement en extraits.

C'était vouloir établir une sorte de *constante* pour servir lors de la préparation des extraits. Ces chiffres avaient été établis à la suite de nombreuses préparations et constituaient une moyenne.

Critiqué par plusieurs pharmacologues (2) et en particulier par PATROUILLARD (3), ce tableau fut supprimé du Codex de 1884. D'ailleurs, à ce point de vue, aucune Pharmacopée ne donne d'indications.

On conçoit cette réserve, car le rendement d'une plante en extrait est très variable avec son origine et son état de conservation.

(1) BRUNET. — Contribution à l'étude des extraits de Solanées du Codex. *Thèse Pharm.*, Toulouse, 1904.

(2) MOREÜL. — Thèse sur les extraits pharmaceutiques. *Thèse Pharm.*, Rennes, 1894, 15.

(3) PATROUILLARD. — *Loc. cit.*, 117.

Suivant certains exemples, ce rendement varierait de 2 à 50 p. 100 (1) et même 66 p. 100 (2), mais ce sont là des cas exceptionnels.

En général, les chiffres oscillent entre 14 et 20 p. 100 pour les plantes sèches, les sucs donnant des chiffres beaucoup plus bas, compris entre 2 et 4 p. 100 (3).

Il y aurait cependant intérêt à fixer un chiffre de rendement pour chaque partie de la plante traitée, à condition toutefois d'indiquer strictement les véhicules à employer, le mode d'obtention et d'évaporation de la solution.

En opérant dans des conditions bien déterminées, les chiffres ne sont pas aussi variables que la littérature sur cette matière le laisserait supposer.

M. RANSON (4), étudiant les extraits d'Ipéca, a pu constater que, sauf deux exceptions, on obtient des chiffres compris entre 15 et 20 p. 100, et ces chiffres sont fournis, non pas avec des produits d'une même provenance, mais avec l'ensemble des Ipécas existant alors dans le commerce.

Pour l'extrait de Belladone, FRICOTEL (5) donne des chiffres allant de 15,6 à 19,5 p. 100 et de 28,5 à 29,5 p. 100 pour deux séries d'extraits préparés suivant des techniques différentes, ces calculs étant faits par rapport à l'extrait mou (6).

Il semble donc que le Codex pourrait fixer une moyenne des rendements et même une limite de variation et cela à titre de simple renseignement, puisque, comme le faisaient

(1) ASTRUC. — *Traité de Pharmacie galénique*, 2<sup>e</sup> éd. 1928, p. 673.

(2) SOUBEIRAN et REGNAULD. — *Traité de Pharmacie galénique*, 9<sup>e</sup> éd., 1885, p. 567.

(3) BOURGOIN. — *Traité de Pharmacie galénique*, 1880.

(4) RANSON. — Contribution à l'étude de la teneur en alcaloïdes des extraits d'Ipéca. *Thèse Doct. Univ. pharm.*, Lille, 1912.

(5) FRICOTEL. — Sur la variation du titre alcaloïdique dans quelques extraits. *Thèse pharm.*, Nancy, 1908, p. 80 et suiv.

(6) Il est évident, que ces extraits ayant été préparés par les auteurs, ils doivent avoir une consistance sensiblement égale.

remarquer SOUBEIRAN et REGNAULD (1), ce ne sont que « des limites bonnes à noter et à consulter, une rigoureuse exactitude ne pouvant être obtenue que pour chaque détermination spéciale ».

Ces chiffres seraient intéressants à consulter pour les pharmaciens voulant préparer eux-mêmes leurs extraits et n'ayant pas de données basées sur des préparations précédentes.

D'autre part, il ne faudra pas oublier qu'il n'y a pas un rapport constant entre le rendement en extrait et la quantité en principe actif d'une plante. Une plante peut donner un extrait pauvre en ce principe, si la quantité de matières inertes dissoutes est considérable. Inversement, avec une plante pauvre en alcaloïdes on peut obtenir un extrait riche en ce principe, si la quantité d'extrait obtenu est faible.

La consistance des extraits est d'un intérêt plus immédiat que le rendement, celui-ci étant d'ordre économique.

Le Codex classe les extraits en 4 groupes :

- 1° Extraits liquides ou fluides ;
- 2° Extraits mous présentant une consistance de miel épais ;
- 3° Extraits fermes qui ne coulent pas à froid, et qui séchés à 110°, perdent 15 à 20 % de leur poids ;
- 4° Extraits secs qui se réduisent facilement en poudre.

Si l'on excepte les extraits fluides qui, par leur préparation et leurs propriétés, se placent dans une catégorie nettement distincte, on voit que les trois derniers groupes sont assez mal définis par la Pharmacopée. Aussi, au lieu de trouver dans le commerce des produits nettement caractérisés, trouve-t-on en réalité toute une gamme d'extraits allant des extraits secs aux extraits fortement sirupeux.

Certaines Pharmacopées ont cru tourner la difficulté en ..

(1) SOUBEIRAN et REGNAULD. — *Loc. cit.*, p. 567.

supprimant l'un ou l'autre de ces groupes pour n'en conserver que deux : extraits mous et secs (Italienne, Anglaise, Américaine), ou extraits fermes et secs (Allemande).

La neuvième sous-commission de la Société de Pharmacie, pour l'étude de la revision du Codex, demande la suppression des extraits mous, pour ne conserver, par conséquent, que les extraits fermes et secs.

Toutefois, il serait indispensable de donner des caractéristiques bien nettes de ces extraits. Dans aucune Pharmacopée nous ne trouvons de bonnes définitions. C'est ainsi qu'à propos des extraits mous, nous trouvons les indications suivantes :

Extraits ne mouillant pas le papier non collé (Italie, 1920) ne se laissant pas étirer en fil à la température ordinaire (Norvège, 1913) ; ne pouvant être coulés (Suisse, 1907) ; de consistance de miel épais (Portugal, 1876 ; Autriche, 1906 ; France, 1908).

Les extraits fermes seront définis comme ayant une consistance de masse pilulaire (Suisse) ou ne coulant pas par renversement (Allemagne), ne coulant pas à froid (France).

Pour les extraits secs seuls, les définitions sont en général identiques ou du moins très voisines. Ils sont en effet beaucoup plus faciles à définir, car c'est une forme-limite : ce sont des extraits que l'on peut facilement réduire en poudre (Italie, 1920, Portugal, 1876, Suisse, 1907, Belgique, 1906, Autriche 1906), friables (Belgique, 1906), se présentant sous la forme d'écailles (1).

Les auteurs qui se sont occupés de ces questions de préparation des extraits, ne s'entendent guère non plus pour décrire la consistance.

Pour les uns, les extraits fermes sont ceux ne coulant pas (2), alors que certains définissent ainsi les extraits

(1) JAURAND. — Des extraits en général. *Thèse Pharm.*, Paris, 1849.

(2) SERRADEL. — Des extraits en général. *Thèse Pharm.*, Montpellier, 1882, 51.

mous. MOREUL (1) fait une distinction plus subtile : les extraits mous coulent comme le miel, les fermes coulent avec une lenteur plus grande. MURAIRE (2) considère qu'un extrait mou est assez cuit lorsque, frappé sur la paume de la main, il n'y adhère plus, ou encore appliqué sur du papier non collé, il ne le mouille pas. Ce degré de consistance s'appliquerait mieux, semble-t-il, aux extraits fermes ; il est vrai que l'auteur ne considère que deux formes : molle et solide.

Certains font une différence entre les consistances : ferme et pilulaire (3), cette dernière, comme son nom l'indique s'appliquant à un extrait que l'on peut directement diviser en pilules, sans addition de substances étrangères, alors que d'autres auteurs, au contraire, confondent les deux.!

On a cherché à rendre toutes ces définitions plus précises, ou tout au moins à les appuyer sur des données plus scientifiques. ASCHOFF (4) croit y parvenir par la détermination de la pesanteur spécifique de l'extrait. LEUCKEL (5) préfère l'établir d'après la quantité d'extrait sec obtenu, méthode que l'on applique de nos jours et qui consiste à définir la consistance par la teneur en eau.

Mais si l'on se reporte aux Pharmacopées pour avoir des renseignements précis, on ne peut que constater les divergences considérables qui existent pour un caractère analytique aussi simple à déterminer.

Les extraits mous contiennent de 17 à 22 p. 100 d'eau (Suisse, 1907), 25 p. 100 d'eau au maximum (Belgique, 1906),

(1) MOREUL. — *Loc. cit.*, 10.

(2) MURAIRE. — Essai sur les extraits médicaux. *Thèse Pharm.*, Montpellier, 1825, 18.

(3) MOREUL. — *Loc. cit.*, 10.

(4) ASCHOFF (5) LEUCKEL. — Extraits des Archives de la Société des Pharmaciens de l'Allemagne septentrionale, d'après *Journ. Pharm. Chim.* (2), 1823, 9, 377.

Les extraits fermes contiennent 10 p. 100 d'eau (Suisse, 1907, Belgique, 1906), de 15 à 20 p. 100 (France, 1908), de 10 à 20 p. 100, (Autriche, 1906), moins de 20 p. 100, (Hollande, 1905).

Pour les extraits secs, quelques auteurs avaient prétendu exiger des extraits absolument sans humidité, ce qui est matériellement impossible car on ne peut obtenir une déshydratation complète. Les Pharmacopées hollandaise et belge sont prudentes en fixant à 5 et 6 p. 100 le titre maximum d'eau *A priori*, ces chiffres peuvent paraître élevés, puisque les chiffres donnés plus haut pour les extraits fermes oscillent autour de 10 p. 100. Cependant, si l'on se rapporte aux résultats des analyses d'ALLEN et BREWIS (1), ils seraient trop faibles, car les extraits pulvérisés du commerce étudiés par ces auteurs donnaient un titre d'humidité dépassant 10 et même 14 p. 100.

On voit par là combien sont imprécises les définitions d'extraits « ferme, mou, pilulaire » et l'intérêt qu'il y aurait à établir — si toutefois cela est possible — un rapport fixe entre la consistance d'un extrait et sa teneur en eau. Cette constante ne pouvant cependant être d'une application générale pour un groupe d'extraits, mais variable avec chacun d'eux.

D'autre part, il est important de faire remarquer que cette détermination ne peut s'appliquer qu'à des extraits récemment préparés ou parfaitement conservés. Certains de ces produits sont excessivement sensibles aux variations d'humidité de l'atmosphère et absorbent l'eau avec la plus grande facilité.

D'après BREWIS (2), la présence des sels minéraux serait le facteur qui interviendrait le plus dans cette propriété de fixation de l'eau et il cite, à cet effet, le cas d'un extrait de Jusquiame à 17 p. 100 de cendres formées en grande

(1) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*, 172.

(2) *Loc. cit.*

partie de chlorure de potassium, qui arrive à fixer une grande quantité d'humidité.

Les anciens extraits de sucs de plantes et les extraits secs possèdent, au plus haut point, cette propriété hygroscopique.

Quelques extraits — rares d'ailleurs — auraient au contraire tendance à se dessécher, c'est le cas des extraits d'opium et de ratanhia.

Nous ne manquerons pas de signaler, au cours de notre travail, les défauts ou les qualités des extraits étudiés. L'appréciation que nous pourront porter sera toute personnelle, contrôlée par le dosage de l'humidité de l'extrait ; cela fera ressortir tout l'intérêt qu'il y aurait à établir, pour chaque extrait, une teneur moyenne en eau. Le degré d'altération pourrait, de ce fait, s'établir d'après l'augmentation ou la diminution du titre en humidité.

### Mode opératoire.

Avant d'indiquer la technique que nous avons adoptée pour le dosage de l'eau dans les extraits, nous avons recherché si des procédés n'avaient pas déjà été mentionnés.

De toutes les Pharmacopées, seule celle de Belgique, 3<sup>e</sup> édition, 1906, recommande la méthode suivante :

« Dans une capsule à fond plat, tarée, on pèse 2 gr. d'extrait mou, on y mêle intimement, avec une baguette de verre également tarée, 2 gr. de sable lavé et calciné. On porte le tout dans l'étuve à eau et on dessèche à une température de 98-100°, jusqu'à concordance de poids. La perte de poids multipliée par 50 donne le pourcentage en humidité ».

Le Codex français ne donne aucune indication, toutefois il semble bien que la prochaine édition comportera un dosage de l'eau pour les extraits et une technique a été

proposée par MM. PATROUILLARD et MICHEL, rapporteurs de la 9<sup>e</sup> sous-commission de la Société de Pharmacie chargée d'étudier les modifications à apporter au Codex (1).

« Pesez 0,50 d'extrait dans une capsule cylindrique, en verre ou en nickel, ayant 70 mm. de diamètre et dont vous avez pris la tare. Faites dissoudre à chaud l'extrait dans 4 à 5 cm<sup>3</sup> d'eau, concentrez la solution au bain-marie bouillant ; lorsque le résidu est devenu très épais, mettez la capsule à l'étuve à 100° pendant 2 heures. De la perte de poids constatée vous déduirez la teneur en eau de l'extrait, teneur qui ne devra pas dépasser 20 p. 100 ».

D'après l'avis de cette Sous-Commission, les extraits mous seront supprimés et le Codex ne comprendrait plus que les extraits fermes et les extraits secs les premiers ne devant contenir que de 10 à 20 p. 100 d'humidité.

Nous verrons par la suite que cette résolution ne peut s'appliquer à tous les extraits, car il en existe, comme l'extrait ferme d'ipéca, qui, normalement, renferment un pourcentage d'eau bien supérieur.

Quelques auteurs, en étudiant le titre en principe actif des extraits ont eu l'occasion de pratiquer le dosage d'humidité.

KORDES (2) opère dans un verre de montre sur 0 gr.,10 de produit conservé à 105-110°, jusqu'à poids constant.

GÉRARD (3) indique la même prise d'essai et opère aussi jusqu'à poids constant.

A propos de l'extrait d'ipéca, LÉGER (4) donne la méthode suivante :

(1) PATROUILLARD et MICHEL. — Rapport de la 9<sup>e</sup> Sous-Commission du Codex. *Journ. Pharm. Chim.* (7), 1924, 29, 25.

(2) KORDES. — Recherches comparatives sur les principaux extraits narcotiques des diverses Pharmacopées. *Journ. Pharm. Chim.* (5), 1888, 18, 435.

(3) GÉRARD. — Etude des caractères d'identité spécifique et de contrôle des extraits pharmaceutiques. *Bull. Soc. de Pharm. du Sud-Ouest*, 1898, 155.

(4) LÉGER. — Sur le titrage de l'extrait d'Ipécacuanha. *Journ. Pharm. Chim.* (8), 1927, 6, 501.

« Un cristalliseur de Bohême de 50 mm. de diamètre, à bords dressés, est recouvert d'un disque de verre également dressé. L'ensemble est pesé, soit P, ce poids. On introduit dans le cristalliseur une quantité d'extrait voisine de 0,20 et l'on pèse à nouveau, soit P' ce poids. La différence, P'-P représentera le poids, p, de la prise d'essai. Après avoir dissout l'extrait dans quelques gouttes d'eau distillée, on dessèche complètement le produit, d'abord au bain-marie, puis à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant, après refroidissement dans un dessiccateur, soit P'' ce poids. La différence P''-P. représentera le poids p', de l'extrait sec contenu dans p d'extrait du Codex. 100 g. de ce dernier contiendrait donc une quantité d'extrait sec égale à :

$$\frac{p' \times 100}{p}$$

L'examen comparatif de ces divers procédés nous a amené à faire les critiques suivantes :

1°. — Une prise d'essai de 0 gr.,50 est une quantité un peu faible, les erreurs de pesée prenant, de ce fait, une trop grande importance. A plus forte raison, le même reproche peut-il être adressé aux méthodes préconisées par KORDES GÉRARD et LÉGER.

Par contre, la prise de 2 gr. prescrite par la Pharmacopée belge est un peu trop forte et nécessite un temps de chauffage très prolongé, surtout que cette Pharmacopée indique bien de ne porter qu'à la température de 98-100°, en ne précisant pas — avec raison d'ailleurs — la durée de l'expérience qui peut être très longue comme nous le verrons. Certes, l'emploi du sable lavé pour diluer l'extrait favorise la dessiccation ; mais, en multipliant les pesées : capsule, baguette, sable, extrait, on multiplie les causes d'erreur.

2° L'emploi d'une capsule de la dimension de 70 mm., analogue à celle employée pour le vin et le lait, est exa-

géré, étant donnée la quantité d'extrait sur laquelle on pratique l'essai. Une capsule de 50 mm. est bien suffisante et la capsule de verre est préférable, car elle ne présente pas les mêmes inconvénients que la capsule de nickel : attaque du métal, difficulté de lavage, etc.

3° La dissolution de l'extrait dans l'eau semble inapplicable aux extraits alcooliques et principalement pour celui de Chanvre indien. On pourrait, il est vrai, le dissoudre dans le solvant employé pour la préparation. Mais il nous paraît inutile de pratiquer cette dissolution qui offre plus d'inconvénients que d'avantages pour les extraits mous.

La dissolution de l'extrait dans le liquide, eau ou alcool, oblige à porter la capsule au bain-marie, manipulation que l'on peut supprimer en étalant l'extrait sur le fond de la capsule et en le portant directement à l'étuve. Pour les extraits fermes, on peut faciliter l'opération en les ramollissant dans un peu de solvant, comme LÉGER le recommande.

4° La plus grave critique que l'on puisse faire au procédé indiqué par PATROUILLARD et MICHEL, rapporteurs de la 9<sup>e</sup> sous-commission, consiste dans le temps de chauffe de 2 heures à 100°, qui est loin d'être suffisant. En portant la température à 100 et 105° et même 110°, ce temps ne convient pas encore.

Nous avons fait quelques essais pour nous rendre compte si le passage de la capsule au bain-marie avant sa mise à l'étuve présentait quelque avantage. Les chiffres suivants montrent qu'il n'en est rien et que, pour obtenir un poids constant, il faut maintenir la capsule plus de deux heures à l'étuve :

A. — *Extrait de Chiendent D :*

|                              |        |      |          |       |              |       |
|------------------------------|--------|------|----------|-------|--------------|-------|
| 1 <sup>re</sup> expérience : | B.-M.. | 5 h. | Etuve .. | 33 h. | Eau p. 100.. | 19,85 |
| 2 <sup>e</sup>               | —      | 0    | —        | 36    | —            | 19,26 |

B. — *Extrait de Réglisse A :*

|                              |        |      |          |       |              |       |
|------------------------------|--------|------|----------|-------|--------------|-------|
| 1 <sup>re</sup> expérience : | B.-M.. | 3 h. | Etuve .. | 31 h. | Eau p. 100.. | 23,10 |
| 2 <sup>e</sup>               | —      | 0    | —        | 34    | —            | 22,90 |

C. — *Extrait de Réglisse E :*

|                              |        |      |          |       |              |       |
|------------------------------|--------|------|----------|-------|--------------|-------|
| 1 <sup>re</sup> expérience : | B.-M.. | 3 h. | Étuve .. | 47 h. | Eau p. 100.. | 22,32 |
| 2 <sup>e</sup> —             | —      | 0    | —        | 50    | —            | 22,23 |

Pour nos dosages, nous avons donc adopté une technique se rapprochant de celle de LÉGER. Nous utilisons un cristalliseur de Bohême de 50 mm., recouvert d'un disque de verre, qui, au cours de la dessiccation dans l'étuve, sera placé un peu latéralement sur la capsule afin de ne pas gêner l'évaporation. Nous opérons avec des prises d'essai voisines de 1 gr. Les extraits mous sont étalés sur le fond du cristalliseur et mis directement à l'étuve. Il en sera de même pour les extraits fermes que l'on fera ramollir au bain-marie en employant un peu du solvant ayant servi à la préparation de l'extrait.

L'étuve est réglée de façon à rester entre 100 et 105°, cette température n'étant pas dépassée ; nous avons remarqué en effet que l'évaporation est plus rapide, un peu au-dessus de 100°, et cela sans inconvénient pour le produit. Si ce dernier, par suite d'une brusque évaporation de l'eau se boursofflait, ce que l'on peut éviter en le laissant au bord de l'étuve, la porte restant ouverte pendant quelque temps, on crèverait les poches formées et déjà sèches à l'aide d'une épingle.

Le produit est laissé à l'étuve jusqu'à poids constant, c'est-à-dire jusqu'à ce que deux pesées, à 4 heures d'intervalle, donnent le même poids à un demi mmg. près.

Le temps de chauffe est assez variable et va de 36 à 60 heures, parfois plus, suivant la température de l'étuve et surtout la nature du produit.

La dessiccation terminée, la capsule, toujours munie de sa plaque de verre, est mise à refroidir dans un dessiccateur à acide sulfurique, puis, comme malgré la présence de cet acide ou de chlorure de calcium anhydre dans la balance, la fixation d'eau sur ces extraits ainsi desséchés

est très rapide, il faut faire la pesée le plus rapidement possible.

Au lieu de donner le résultat en extrait sec p. 100, comme le fait LÉGER, nous préférons donner le pourcentage en humidité de l'extrait.

En opérant ainsi, on obtient des erreurs de moins de 1 p. 100 :

|      |        |                              |
|------|--------|------------------------------|
| 0,59 | p. 100 | pour l'extrait de Chiendent, |
| 0,20 | —      | — de Réglisse,               |
| 0,99 | —      | — —                          |
| 0,09 | —      | — —                          |

Si l'on étudie la rapidité de dessiccation des extraits, en faisant des pesées toutes les 4 heures, en portant les pourcentages en humidité sur la ligne des abscisses et leur temps sur la ligne des ordonnées, on voit que les pertes d'eau suivent une loi assez stricte dont la représentation graphique est semblable dans tous les cas, ainsi que le montrent les figures obtenues en étudiant la dessiccation des extraits de : Quinquina, Hamamélis, Réglisse (Voir Planche I, p. 27).

Ce temps de chauffe pourrait *à priori* paraître exagéré, il est cependant conforme à la réalité. Un temps de chauffe de 2 heures est manifestement trop faible et tous les auteurs qui ont pratiqué ce dosage d'humidité dans les extraits s'en sont parfaitement rendu compte. RANSON (1) dans ses dosages d'humidité avec les extraits d'Ipéca, maintient les capsules à l'étuve à 100-110° pendant 36 heures.

Il est même curieux de constater qu'après un stage de très longue durée à l'étuve, les extraits contiennent encore un peu d'eau. Si l'on pratiquait la dessiccation dans le vide, à la température de 60°, comme l'indique GÉRARD (2),

(1) RANSON. — *Loc. cit.*, p. 10.

(2) GÉRARD. — *Loc. cit.*

on trouverait que les chiffres obtenus, dans ce cas, sont plus élevés de 2 à 5 p. 100.

Mais la dessiccation à 100-105° étant plus facilement réalisable, c'est celle qu'il est préférable d'adopter.

Nous étudierons donc chacun des extraits séparément ; après avoir rappelé, à titre documentaire, la méthode de dosage des principes actifs, nous donnerons les chiffres de pourcentage en humidité et en cendres des extraits actuellement inscrits au Codex, après avoir toutefois indiqué les résultats obtenus par nos devanciers.

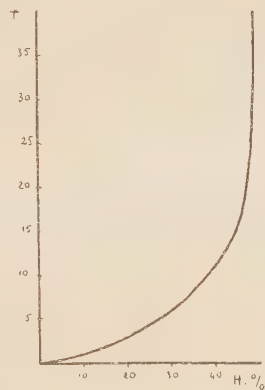
Ces recherches étant faites sur des extraits commerciaux prélevés à la même époque dans les maisons de droguerie spécialisées dans cette fabrication, pourront apporter des indications précises sur les caractères à exiger des extraits au nouveau Codex.

---

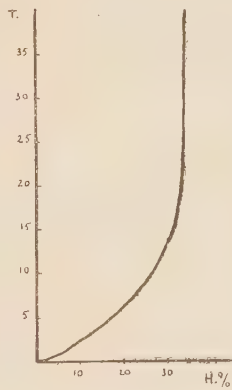
Quinquina rouge B.



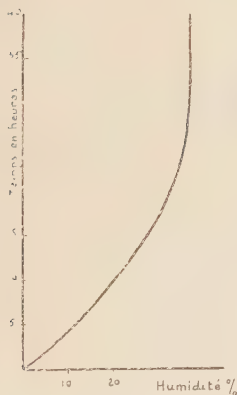
Quinquina rouge E.



Quinquina rouge D.



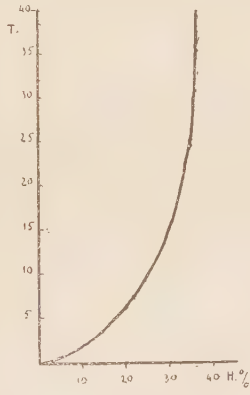
Hamamelis A.



Régisse A.



Hamamelis E.



Courbe de dessiccation des Extraits.



## DEUXIÈME PARTIE.

---

### Etude particulière des Cendres et de l'humidité des Extraits du Codex.

---

Il est difficile de classer les extraits suivant leurs consistances inscrites au Codex, car plusieurs d'entre eux se conforment mal aux données légales, ainsi que nous le verrons par la suite. Pour des produits commerciaux de même nature, nous trouverons, en effet, des degrés de consistance allant de la forme presque liquide à la forme ferme, alors que tous, réglementairement, devraient être mous.

Un classement étant cependant nécessaire, nous le baserons sur la nature du solvant ayant servi à la préparation.

Les extraits éthérés, en raison de leur consistance spéciale, se plaçant dans une catégorie distincte, seront laissés de côté. Cette étude portera donc sur tous les autres extraits inscrits à la Pharmacopée, l'ordre d'étude étant le suivant :

#### 1° *Les extraits aqueux :*

Mous : Chiendent,  
Gentiane,  
Quinquina rouge,  
Régλισse,

Mous : Rhubarbe,  
Pissenlit,  
Maïs.

Fermes : Opium,  
Quassia.

2° *Les extraits alcooliques :*

|                                                                                                           |   |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------|
| Mous : Valériane,<br>Hamamélis,<br>Hydrastis,<br>Salsepareille,<br>Scille.                                | } | Alcool à 60°. |
| Aconit,<br>Digitale.                                                                                      | } | Alcool à 70°. |
| Fermes : Kola,<br>Cascara. .<br>Belladone,<br>Jusquiame,<br><i>Stramoine</i> (1),<br>Ipéca,<br>Colchique. | } | Alcool à 60°. |
| Chanvre indien.                                                                                           | } | Alcool à 90°. |

3° *Les extraits hydro-alcooliques :*

Douce amère,  
Ergot,  
Ciguë.

(1) L'extrait de *Stramoine* n'est pas inscrit au Codex de 1908, nous avons cependant cru devoir l'étudier avec les deux autres extraits de Solanées.

---

## CHAPITRE PREMIER.

### Extraits aqueux.

#### Extrait de chiendent.

C'est un extrait mou, obtenu par macération dans l'eau du rhizome du chiendent.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Parmi les extraits examinés quatre avaient la consistance prescrite au Codex. L'extrait C était ferme et l'extrait E très mou.

|                     | Poids de la<br>prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|---------------------|------------------------------|-------------|----------|---------|
|                     |                              |             | p. 100   | Moyenne |
| Extrait C . . . . . | 1,103                        | ferme       | 17,86    | 17,86   |
| Extrait A . . . . . | 3,045                        | mou         | 27,94    | 23,69   |
| — B . . . . .       | 1,396                        | —           | 27,72    |         |
| — D . . . . .       | 1,355                        | —           | 19,26    |         |
| — D . . . . .       | 1,439                        | —           | 19,85    |         |
| Extrait E . . . . . | 1,295                        | très mou    | 29,31    | 29,31   |

DOSAGE DES CENDRES. — L'extrait C a donné les résultats suivants :

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai.....    | 3,675 |
| — des cendres calcinées .....     | 0,219 |
| — des sels dissous .....          | 0,280 |
| — des cendres totales.....        | 0,499 |
| Cendres p. 100.....               | 13,57 |
| Humidité — .....                  | 17,86 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 16,52 |

### Extrait de gentiane.

L'extrait de Gentiane est un extrait mou, obtenu par macération dans l'eau de la racine de Gentiane.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Sur les 7 extraits analysés, 5 d'entre eux étaient mous, selon les prescriptions, deux étaient très mous.

|                 | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|-----------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                 |                           |             | p. 100   | Moyenne |
| Extrait A ..... | 1,013                     | mou         | 13,12    | 13,84   |
| — B .....       | 0,943                     | —           | 13,68    |         |
| — D .....       | 1,122                     | —           | 15,59    |         |
| — G .....       | 1,014                     | —           | 12,72    |         |
| — F .....       | 1,204                     | —           | 14,12    |         |
| Extrait C ..... | 0,947                     | très mou    | 18,94    | 20,22   |
| — E .....       | 1,903                     | —           | 21,50    |         |

Nous pouvons constater qu'à consistance égale, on obtient, pour presque tous les extraits mous autres que

l'extrait de Gentiane, des pourcentages beaucoup plus élevés

DOSAGE DES CENDRES. — L'extrait A examiné a donné les résultats suivants :

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai.....    | 2,738 |
| — des cendres calcinées.....      | 0,036 |
| — des sels dissous.....           | 0,017 |
| — des cendres totales.....        | 0,053 |
| Cendres p. 100.....               | 1,94  |
| Humidité — .....                  | 13,12 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 2,23  |

ALLEN et BREWIS (1) pour un extrait de gentiane à 27,1 % d'eau, ont trouvé 4,22 % de cendres, soit 5,78 de cendres p. 100 d'extrait sec.

DIETERICH (2) cite les résultats suivants obtenus avec 3 extraits de gentiane :

|                   | Eau<br>en p. 100 | Cendres<br>en p. 100 | Cendres p. 100<br>d'extrait sec |
|-------------------|------------------|----------------------|---------------------------------|
| Extrait n° 1..... | 17,25            | 5,40                 | 6,52                            |
| — n° 2.....       | 18               | 6,20                 | 7,56                            |
| — n° 3.....       | 15,25            | 5,35                 | 6,36                            |

Les chiffres donnés par ces auteurs sont donc plus élevés quoique du même ordre de grandeur que pour l'extrait A étudié par nous.

On peut donc conclure que l'extrait de gentiane bien que

(1) ALLEN et BREWIS. — The moisture and ash contents of medicinal extracts. *Pharm. Journ.* (4) 1911, **33**, 172.

(2) DIETERICH. — Extracta spissa et sicca. *Helpfenberger Annalen*, 1897, 246.

préparé par macération aqueuse est assez pauvre en cendres.

### Extrait de Quinquina rouge.

Il existe au Codex 1908 un extrait mou, aqueux, de Quinquina rouge et un extrait mou, alcoolique, de Quinquina jaune, ce dernier a été changé en extrait sec, dans le supplément de 1920 du Codex ; nous ne l'étudierons donc pas ici.

L'extrait mou de Quinquina rouge est obtenu par double macération dans l'eau de la poudre de Quinquina rouge. Il doit contenir au moins 6 % d'alcaloïdes totaux.

Les premiers travaux concernant le dosage des alcaloïdes de cette plante remontent à 1863 avec MANN (1) et VAN DER BURG (2), qui ont cherché à doser les alcaloïdes qu'elle contenait. Depuis, les techniques de dosage ont été très nombreuses, les unes gravimétriques, les autres volumétriques. De nos jours, plusieurs méthodes sont encore préconisées, c'est dire qu'aucune d'elles ne s'impose.

Une des plus simples est celle indiquée par la 9<sup>e</sup> Sous-Commission de la Société de Pharmacie chargée d'étudier les modifications à introduire au Codex (3), extraction des alcaloïdes par le chloroforme en présence d'ammoniaque ; mais, comme le montre MASCRÉ (3 bis), ce dosage est vraiment trop inexact car il ne comporte aucune purification.

YVON, appliquant la méthode de G. BERTRAND (4), pra-

(1) MANN. — Zur Prüfung von Chinin auf einen Gehalt von chinidin und cinchonidin. *Jahresbericht der Chemie*, 1863, 707.

(2) VAN DER BURG. — Chemische Mittheilungen in Betreff der chinaalkaloïde und der Stickstoffbestimmung mittelst Natronkalks. *Zeitschrift für Chemie*, 1866, 9, 435.

(3) D'après MASCRÉ et BAINIER. — *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, **31**, 211.

(3 bis) MASCRÉ. — Sur le dosage des alcaloïdes totaux du Quinquina. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, **36**, 351.

(4) G. BERTRAND. — Sur l'emploi de l'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes. *Bull. Soc. Chim.* (3), 1899, **21**, 434.

tique un dosage par précipitation des alcaloïdes en milieu acide par l'acide silicotungstique. Cette méthode donne des résultats beaucoup plus faibles que toutes les autres, jusqu'à 40 p. 100 selon DUBREUIL (1), par suite de sa défectueuse technique d'extraction (2).

Le Codex de 1908 préconise une technique très longue, coûteuse et minutieuse, comme le dit GÉRARD (3), et qui ne fournit de bons résultats que « pour les expérimentateurs bien exercés ». L'extraction se fait par l'alcool, puis l'éther en présence d'ammoniaque, la purification par transformation des alcaloïdes totaux à l'état de chlorhydrate et enfin la séparation de la quinine se fait à l'état de sulfate que l'on pèse. Ce procédé donne des résultats très précis, mais il comporte de graves difficultés dans les détails de technique et c'est pourquoi la 9<sup>e</sup> sous-Commission avait cherché à simplifier ce dosage.

Les méthodes volumétriques semblent présenter plus d'avantages. Elles ont été adoptées par les Pharmacopées belge et suisse.

La méthode belge est la reproduction du procédé de DE MYTTENAERE (4). L'extraction se fait à l'aide du chloroforme en milieu ammoniacal. Les alcaloïdes sont ensuite titrés acidimétriquement. Cette technique très simple est un excellent moyen d'extraction. MASCRÉ et BAINIER (5) adoptent la modification due à DULIÈRE (6) qui simplifie la méthode. Ces auteurs, comme d'ailleurs PLOYART (7), trouvent que ce procédé « donne une sécurité suffisante pour la pratique pharmaceutique ».

(1) DUBREUIL. — Sur les principaux dosages des alcaloïdes totaux du Quinquina. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, **36**, 20.

(2) PLOYART. — Sur le dosage des alcaloïdes dans les préparations officinales de Quinquina. *Thèse Doct. Univ. Pharm.*, Lille, 1912, 26.

(3) GERARD. — *Précis de Pharmacie galénique*, 1910, 2<sup>e</sup> édit.

(4) DE MYTTENAERE. — *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.* (4), 1902, **16**, 69.

(5) MASCRÉ et BAINIER. — Sur le dosage des préparations galéniques de Quinquina. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, **31**, 211.

(6) DULIÈRE. — *Guide pratique du Pharmacien*. Charleroi, 2<sup>e</sup> édit., 1912.

(7) PLOYART. — *Loc. cit.*, 21.

DUBREUIL (1) préfère la méthode suisse pratiquant tout d'abord l'extraction des alcaloïdes par un liquide acide, puis leur déplacement par un alcali ; pour cet auteur, c'est le meilleur dosage parmi tous ceux préconisés pour le Quinquina.

En tous cas, il y aurait peut-être lieu de modifier ou de remplacer le dosage de notre Pharmacopée qui est difficilement praticable pour un pharmacien.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — PLOYART (2) cite 2 extraits de Quinquina rouge titrant 21,94 et 23,63 p. 100 d'eau, DIETERICH (3) trouve des pourcentages de 26,11 et 21,85 d'humidité. Ces chiffres se rapprochent de ceux trouvés dans nos analyses.

Sur les 5 extraits que nous avons examinés, 2 avaient la consistance d'extraits fermes.

|                     | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|---------------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                     |                           |             | p. 100   | Moyenne |
| Extrait A . . . . . | 0,920                     | mou         | 19,88    | 21,96   |
| — C . . . . .       | 1,507                     | —           | 21,83    |         |
| — E . . . . .       | 1,120                     | —           | 24,19    |         |
| Extrait B . . . . . | 1,049                     | ferme       | 18,97    | 17,99   |
| — D . . . . .       | 0,970                     | —           | 17,01    |         |

DOSAGE DES CENDRES. — DIETERICH (4) indique, pour ses extraits, des pourcentages en cendres de 5 et 5,50 p. 100, ce qui, ramené à l'extrait sec, donne les

(1) DUBREUIL. — *Loc. cit.*

(2) PLOYART. — *Loc. cit.*, 41.

(3) DIETERICH. — *Loc. cit.*

(4) DIETERICH. — *Loc. cit.*

chiffres de 6,39 et 7,44 (les humidités correspondantes étant de 21,85 et 26,11 p. 100).

Nous avons dosé les cendres d'un extrait aqueux F de même provenance que l'extrait A (humidité : 8,05 p. 100), voici les résultats obtenus :

|                                            |       |
|--------------------------------------------|-------|
| Extrait F : Poids de la prise d'essai..... | 1,725 |
| — des cendres calcinées.....               | 0,064 |
| — des sels solubles.....                   | 0,062 |
| — des cendres totales.....                 | 0,126 |
| Cendres p. 100 .....                       | 7,30  |
| Humidité — .....                           | 8,05  |
| Cendres p. 100 d'extrait sec.,.....        | 7,92  |

### Extrait de Réglisse.

L'extrait de Réglisse est obtenu par double macération aqueuse de la racine de Réglisse. Il doit avoir une consistance molle. Sur les 5 échantillons examinés, 2 n'avaient pas la consistance prescrite.

#### DOSAGE DE L'HUMIDITÉ.

|                 | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|-----------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                 |                           |             | p. 100   | Moyenne |
| Extrait A ..... | 1,039                     | mou         | 22,90    | 23,86   |
| — A .....       | 1,086                     | —           | 23,11    |         |
| — C .....       | 1,331                     | —           | 29,22    |         |
| — C .....       | 1,413                     | —           | 28,31    |         |
| — E .....       | 1,030                     | —           | 22,23    |         |
| — E .....       | 1,084                     | —           | 22,32    | 19,76   |
| Extrait D ..... | 0,671                     | ferme       | 19,22    |         |
| — D .....       | 0,970                     | —           | 20,31    |         |
| Extrait B ..... | 1,225                     | très mou    | 30,85    | 30,85   |

ALLEN et BREWIS (1), pour un de leurs extraits, citent un pourcentage de 33,54 p. 100. Ce chiffre est supérieur à tous ceux que nous avons trouvés ; il s'applique cependant à un extrait mou, puisque c'est la consistance exigée par la Pharmacopée américaine.

DOSAGE DES CENDRES. — Le dosage a été fait sur l'extrait A à 23 p. 100 d'eau (moyenne des humidités trouvées) :

|                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai.....     | 2,090 |
| — des cendres calcinées .....      | 0,073 |
| — des sels dissous.....            | 0,100 |
| — des cendres totales.....         | 0,173 |
| Cendres p. 100.....                | 8,27  |
| Humidité — .....                   | 23    |
| Cendres p. 100 d'extrait sec ..... | 10,74 |

Ce chiffre de 10,74 p. 100 de cendres semblent vraiment peu élevé pour un extrait aqueux, il est cependant conforme au résultat trouvé par ALLEN et BREWIS (2) : 6,35 p. 100 de cendres pour un extrait de 33,54 p. 100 d'eau, soit 9,55 de cendres p. 100 d'extrait sec.

### Extrait de Rhubarbe.

C'est un extrait préparé par double macération aqueuse avec le rhizome de Rhubarbe de Chine. Il doit avoir une consistance molle.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Tous les extraits analysés avaient la consistance prescrite. Seul l'échantillon A était ferme.

DIETERICH (3) cite deux extraits à 9,15 et 10,40 p. 100

(1) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*

(2) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*

(3) DIETERICH. — *Loc. cit.*

d'eau. ALLEN et BREWIS (1) donnent des pourcentages de 11,41 et 13,64 en humidité. Ces chiffres doivent très vraisemblablement s'appliquer à des extraits secs ou très fermes.

|                 | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|-----------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                 |                           |             | p. 100   | Moyenne |
| Extrait B ..... | 0,994                     | mou         | 23,74    | 23,07   |
| — C .....       | 0,981                     | —           | 21,10    |         |
| — D .....       | 0,925                     | —           | 24,86    |         |
| — E .....       | 1,077                     | —           | 22,56    |         |
| Extrait A ..... | 1,035                     | ferme       | 17,48    | 17,48   |

DOSAGE DES CENDRES. — Il a été pratiqué sur l'extrait A contenant 17.48 p. 100 d'eau.

|                                            |       |
|--------------------------------------------|-------|
| Extrait A : Poids de la prise d'essai..... | 2,296 |
| — des cendres calcinées.....               | 0,088 |
| — des sels dissous .....                   | 0,110 |
| — des cendres totales.....                 | 0,198 |
| Cendres p. 100.....                        | 8,62  |
| Humidité — .....                           | 17,48 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec .....         | 10,44 |

Comme pour l'extrait de Réglisse, ce chiffre semble bien peu élevé ; il est cependant encore supérieur à ceux trouvés par ALLEN et BREWIS (2), lesquels indiquent une teneur de 5,78 pour l'extrait à 13,64 d'eau, soit 6,69 p. 100 de l'extrait sec.

DIETERICH (3) cite deux extraits à 4,60 et 4,40 p. 100 de

(1) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*

(2) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*, 172.

(3) DIETERICH. — *Loc. cit.*, 248.

de cendres, la teneur en eau de ces extraits étant respectivement de 9,15 et 10,40 p. 100, les chiffres calculés pour l'extrait sec donnent 5,06 et 4,91,

### Extrait de Pissenlit.

C'est un extrait mou obtenu par double infusion aqueuse avec des feuilles de Pissenlit.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Quoique l'extrait du Codex soit préparé avec des feuilles, on trouve dans le commerce des extraits de racines. A titre de renseignement, nous avons dosé un de ces produits (extrait F); leur consistance semble absolument comparables, qu'ils soient préparés avec les feuilles ou les racines.

Parmi les échantillons examinés, deux n'avaient pas la consistance prescrite. Les résultats furent les suivants :

|                       | Poids de la<br>prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|-----------------------|------------------------------|-------------|----------|---------|
|                       |                              |             | p. 100   | Moyenne |
| Extrait A .....       | 1,111                        | mou         | 16,47    | 19,13   |
| — C .....             | 0,971                        | —           | 21,44    |         |
| — D .....             | 1,020                        | —           | 18,50    |         |
| — F .....<br>(racine) | 1,022                        | —           | 20,10    |         |
| Extrait B .....       | 1,014                        | très mou    | 28,50    | 27,77   |
| — E .....             | 0,975                        | —           | 27,05    |         |

Nous ferons constater la faible teneur en eau des extraits mous de Pissenlit comparée à celle des autres extraits.

DOSAGE DES CENDRES. — Le produit examiné à ce point de vue est l'extrait A (humidité 16,47 p. 100).

|                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai.....     | 1,708 |
| — des cendres calcinées .. . . .   | 0,045 |
| — des sels dissous.....            | 0,072 |
| — des cendres totales... . . . .   | 0,117 |
| Cendres p. 100.....                | 6,86  |
| Humidité — .....                   | 16,47 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec ..... | 8,21  |

DIETERICH (1), pour un extrait ferme contenant 21,70 p. 100 d'eau, indique une teneur en cendres égale à 10,90 p. 100, soit 13,92 p. 100 d'extrait sec. Ce chiffre est nettement supérieur à celui que nous avons trouvé pour l'extrait A.

### Extrait de styles de Maïs.

Extrait aqueux, préparé par double infusion et reprise par l'eau, des styles de Maïs. Il doit avoir la consistance molle.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — 5 extraits ont été examinés, 3 d'entre eux n'avaient pas la consistance prescrite par le Codex.

|                 | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|-----------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                 |                           |             | p. 100   | Moyenne |
| Extrait A ..... | 0,950                     | mou         | 18,50    | 20,54   |
| — D .....       | 1,142                     | —           | 22,59    |         |
| Extrait B ..... | 1,044                     | très mou    | 25,67    | 28,18   |
| — C .....       | 1,161                     | —           | 28,42    |         |
| — E .....       | 0,995                     | —           | 30,45    |         |

(1) DIETERICH. — *Loc. cit.* 249.

DOSAGE DES CENDRES. — Extrait A, (18,50 p. 100 d'eau):

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai.....    | 1,836 |
| — des cendres calcinées.....      | 0,051 |
| — des sels solubles.....          | 0,527 |
| — des cendres totales.....        | 0,578 |
| Cendres p. 100.....               | 31,49 |
| Humidité — .....                  | 18,50 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 38,63 |

Un extrait (à 30,45 p. 100 d'eau) nous a donné 31,38 % de l'extrait sec.

### Extrait d'Opium.

C'est un extrait ferme, obtenu par double macération et reprise par l'eau, de l'Opium de Smyrne.

Le dosage de cet extrait ne peut se faire par les méthodes générales employées pour les alcaloïdes. En effet, la morphine, qui est le principe actif le plus important de cette préparation, déplacée par un alcali faible (carbonate de soude, bicarbonate de soude, ammoniaque diluée), n'est soluble dans aucun des solvants ordinairement employés (éther, chloroforme, benzine).

Les méthodes de dosage sont fort nombreuses, toutes basées sur la précipitation directe de la morphine par l'ammoniaque diluée et évaluation de la morphine recueillie par pesée ou par dosage volumétrique.

Les procédés employés diffèrent surtout par leurs techniques. C'est ainsi que REGNAULT (1), SCHLICKUM (2), traitent directement l'Opium par l'eau et l'alcool, alors que GRANDVAL et JALOUX (3) font une extraction à l'eau

(1) REGNAULT. — D'après le Traité de Pharmacie de SOUBEIRAN et REGNAULT, 1875, 8<sup>e</sup> édition.

(2) SCHLICKUM. — Die morphinbestimmung des Opiums und seiner Präparate. *Arch. der Pharm.*, 1887, 225, 30.

(3) GRANDVAL et JALOUX. — Dosage de la Morphine dans l'Opium et les principales préparations opiacées. *Journ. Pharm. Chim.*, (6), 1897, 5, 153.

pure et n'ajoutent l'alcool que dans la solution aqueuse. La morphine est précipitée par l'ammoniaque diluée, on la recueille et la débarrasse des autres alcaloïdes par lavage avec un solvant tel que le chloroforme ou l'éther.

Un procédé un peu spécial est celui de LOOF (1) modifié par LÉGER (2), qui consiste à précipiter les matières résineuses et la plus grande partie de la narcotine, par traitement direct de l'Opium par une solution de salicylate de soude.

Les dosages actuels sont basés sur un principe tout différent. La narcotine et les autres alcaloïdes sont précipités par un alcali — généralement la chaux —, tandis que la morphine demeure à l'état de solution dans le liquide alcalin. Par addition de chlorhydrate d'ammoniaque, lequel ne donne, en présence de la chaux, que la quantité d'ammoniaque juste nécessaire, on déplace la morphine que l'on recueille et lave à la benzine ou au chloroforme pour enlever les dernières traces de narcotine.

C'est sur ce principe que sont basés les procédés de Frank MOERK (3), STOEDER (4), PETIT (5) et PICARD (6).

CANNEPIN et VAN EIJK (7), LÉGER (8) et FRICOTEL (9), ont montré que, dans tous ces dosages, une partie de la morphine n'était pas extraite. FRICOTEL supprime cet incon-

(1) LOOF. — Bestimmung des Morphins in Opium. *Apoth. Zeit.*, 1896, 11, 192.

(2) LÉGER. — Note sur l'essai des drogues simples. *Journ. pharm. Chim.*, (6), 1903, 17, 553.

(3) Frank MOERK. — Notes on Opium assaying. *Am. Journ. Pharm. Chim.*, 1897, 69, 343.

(4) STOEDER. — Waardebepalingen in grondstoffen en praeparaten. *Pharm. Weekblad.*, 1901. (n° 21).

(5) PETIT. — Sur le dosage de l'Opium. *Journ. Pharm. Chim.*, (6), 1905 21, 107.

(6) PICARD. — Dosage de la Morphine dans l'Opium. *Bull. Sc. Pharm.*, 1906, 13, 426.

(7) CANNEPIN et VAN EIJK. — Etude sur le titrage de la Morphine dans l'Opium. *Union Pharm.*, 1893, 185 et 201.

(8). LÉGER. — *Loc. cit.* 557.

(9) FRICOTEL. — *Loc. cit.* 34.

vénient en ajoutant, au début de l'extraction, la quantité de morphine ainsi perdue, celle-ci étant la même dans tous les dosages. C'est dans ce but, que la Pharmacopée britannique ajoute un poids calculé de morphine proportionnel à celle trouvée, pour compenser celle qui reste en solution.

Enfin, on peut signaler quelques dosages spéciaux, tel celui de REICHARD (1), basé sur l'action réductrice de la morphine sur un sel d'argent ; le dosage d'YVON (2) suivant lequel on dose l'alcaloïde au polarimètre et ceux par colorimétrie de MILLER (3) et HINSDALE (4).

La Conférence internationale de Bruxelles de 1902 ayant fixé à 20 p. 100 le poids de morphine que doit contenir l'extrait d'Opium, toutes les Pharmacopées mentionnent pour celui-ci un titrage. Le traitement se fait, soit par l'eau pure (Pharmacopées belge, allemande, suisse), soit par l'eau en présence de chaux (Pharmacopées française, britannique, espagnole); les procédés à la chaux donnent un pourcentage de morphine plus considérable (jusqu'à  $1/4$  en plus (5) ), car ils libèrent toute la morphine contenue dans l'extrait et non la morphine soluble seulement. L'extraction une fois terminée, les dosages se font, soit par pesée (France, Espagne, Belgique), soit volumétriquement (Allemagne, Suisse).

Notons cependant que les dosages titrimétriques, comme

(1) REICHARD. — Ueber die quantitative Bestimmung des Morphins durch réduction Reduction mittels Silbernitrate. *Chemiker. Zeit.*, 1900, **24**, 1061. Ueber die quantitative Bestimmung des Morphins in Opium durch Chlorsilberrammoniak. *Chemiker Zeit.*, 1901, **25**, 816.

(2) YVON. — Sur le dosage de la Morphine dans l'Opium. Nouveau procédé d'évaluation. *Journ. Pharm. Chim.*, (4), 1879, **29**, 332.

(3) MILLER. — A method for the estimation of Morphia in Opium. *Pharm. Journ. and Trans.* (3) 1871, **2**, 465.

(4) HINSDALE. — Kolorimétrische Bestimmung des Morphingehaltes in Opium. *Pharm. Centralbl.*, 1888, **19**, 1311.

(5) COLLARD. — L'Opium et les préparations opiacées dans les différentes Pharmacopées. *Thèse Doct. Univ. Pharm.*, Montpellier, 1913, 48.

ceux de BECKURTS et SCHRAUT (1), STEVENS (2), et celui de la Pharmacopée allemande, ne sont plus guère utilisés par suite de la difficulté d'emploi des réactifs en solution très colorée, comme celle fournie par l'Opium; la méthode pondérale donnant de très bons résultats.

D'après COLLARD (3), le procédé du Codex français (1908) pour doser la morphine totale d'un Opium est une méthode exacte et ne présentant aucune difficulté de technique. Cependant, il faut noter que le procédé HARRISON, basé sur le même principe que celui de FRICOTEL, est seul adopté dans toutes les transactions commerciales.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Malgré son caractère éminemment toxique, il est à remarquer que l'unification internationale de cet extrait n'est pas obtenue, puisque nous trouvons deux Pharmacopées (française et britannique) ayant conservé des extraits fermes, toutes les autres ayant opté pour l'extrait sec. Dans ce cas particulier, la forme « extrait sec » semble ne présenter que des avantages, car l'extrait sec d'Opium n'a pas le caractère hygroscopique des autres extraits pulvérulents, puisque, normalement, pendant la conservation, il a tendance à perdre de son humidité (4).

FRICOTEL (5) a étudié cette élimination d'eau pendant la conservation de l'extrait ferme; il voit qu'il y a diminution constante pendant les trois premiers mois, puis la perte se continue insensiblement jusqu'à 8 mois. Par suite de la concentration du début, le titre alcaloïdique a commencé à monter, mais à partir du troisième mois, la décom-

(1) BECKURTS et SCHRAUT. — Ein Beitrag zur Bestimmung des Morphins in Opium. *Pharm. Centralh.*, 1887, **28**, 171-183.

(2) STEVENS. — Opium assay. *Pharm. Archives*, 1902, **5**, 41-87.

(3) COLLARD. — *Loc. cit.*

(4) LÉGER. — Nécessité d'exiger pour les drogues végétales et leurs préparations un titre maximum en même temps qu'un titre minimum. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, **31**, 391.

(5) FRICOTEL. — *Loc. cit.* 150.

position des alcaloïdes l'empêche sur la concentration et le titre baisse petit à petit. Voici d'ailleurs les chiffres d'humidité p. 100 fournis par l'auteur :

Extrait conservé en *vase ouvert*.

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| 1 <sup>er</sup> mois..... | 18,90 |
| 2 <sup>e</sup> — .....    | 14,85 |
| 3 <sup>e</sup> — .....    | 12,41 |
| 4 <sup>e</sup> — .....    | 11,38 |
| 5 <sup>e</sup> — .....    | 10,31 |
| 6 <sup>e</sup> — .....    | 10,27 |
| 7 <sup>e</sup> — .....    | 10,21 |
| 8 <sup>e</sup> — .....    | 10,10 |

Extrait conservé en *vase fermé*.

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| 1 <sup>er</sup> mois..... | 18,90 |
| 2 <sup>e</sup> — .....    | 14,91 |
| 3 <sup>e</sup> — .....    | 13,12 |
| 4 <sup>e</sup> — .....    | 12,97 |
| 5 <sup>e</sup> — .....    | 12,94 |
| 6 <sup>e</sup> — .....    | 12,87 |
| 7 <sup>e</sup> — .....    | 12,84 |
| 8 <sup>e</sup> — .....    | 12,81 |

Etudiant quelques extraits d'Opium du commerce, ce même auteur leur trouve par sa technique un peu particulière les pourcentages d'humidité suivants : 19,26, 19, 18,80, 18,84, 17,2 et 10,4 (1).

COLLARD (2) donne les chiffres suivants :

|                                       |             |
|---------------------------------------|-------------|
| Extrait anglais, dessiccation à 60°.. | 7,21 p. 100 |
| — français — 100°..                   | 12,835 —    |
| — — — 60°..                           | 9,264 —     |

ALLEN et BREWIS (3) parlent d'un extrait à 11,16 p. 100 d'eau. GÉRARD (4), faisant comparativement le dosage

(1) FRICOTEL. — *Loc. cit.* 84.

(2) COLLARD. — *Loc. cit.* 60 et 71.

(3) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*

(4) GÉRARD. — Etude des caractères d'identité spécifique et de contrôle des extraits pharmaceutiques. *Bull. Soc. Pharm. du Sud-Ouest*, 1898, 155.

dans le vide et à 100° trouve, respectivement 10,61 et 12,20 p. 100.

Comme on le voit, la teneur en eau est assez variable. Ces différences sont dues, évidemment, à l'état de conservation du produit. Nous n'avons eu l'occasion de titrer qu'un seul extrait ferme, de fabrication récente. Il a donné un pourcentage de 16,09 en eau.

Si l'on écarte les résultats de FRICOTEL qui fait ses dosages dans le vide partiel, on voit que les chiffres varient de 11,16 à 16,09 p.100 pour les extraits récents, ces teneurs s'abaissant considérablement dans le cas de vieux extraits. C'est à cause de cette instabilité, que de nombreux auteurs conseillent de faire un extrait sec. Ils semblent avoir d'autant plus raison, « qu'il est quelquefois impossible d'obtenir avec un extrait ferme les 20 p. 100 de morphine », ainsi que le constate DEBOURDEAUX (1).

A cause de cette facilité de déshydratation, on fabrique souvent dans le commerce des extraits franchement mous. En vieillissant, ils deviennent alors conformes aux exigences de la pharmacopée, mais que devient alors le titre en morphine ? Il semble que l'on ne s'en préoccupe pas assez.

En réalité, lorsque l'on emploie un extrait d'Opium, la quantité de morphine qu'il contient, peut largement varier avec le taux d'hydratation et l'âge de la préparation ; ne serait-ce pas là encore une raison pour adopter l'extrait sec, puisque, comme le dit FRICOTEL, la perte alcaloïdique est presque inexistante dans celui-ci.

Le dosage de l'humidité dans l'extrait d'opium est d'un très grand intérêt pratique, car les maisons qui ont de grands stocks de cet extrait ne voient pas sans inquiétude le poids du produit diminuer alors qu'elles sont comptables du poids primitif.

(1) DEBOURDEAUX. — Sur l'extrait d'Opium. Sa préparation. *Journ. Pharm. Chim.* (7), 1912, 6. 542.

DOSAGÉ DES CENDRES. — Le dosage a été pratiqué sur un extrait à 16,09 p. 100 d'humidité :

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai.....    | 1,618 |
| — des cendres calcinées.....      | 0,026 |
| — des sels dissous.....           | 0,051 |
| — des cendres totales.....        | 0,077 |
| Cendres p. 100.....               | 4,75  |
| Humidité - .....                  | 16,09 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 5,66  |

ALLEN et BREWIS (1), pour un extrait à 22,16 p. 100 d'eau, indiquent une teneur en cendres de 3,6 p. 100, soit 4,62 p. 100 d'extrait sec.

DIETERICH (2) indique 3 extraits avec les pourcentages suivants :

|        | Humidité<br>p. 100 | Cendres<br>p. 100 |
|--------|--------------------|-------------------|
| 1..... | 6,79               | 6,59              |
| 2..... | 4,25               | 7,10              |
| 3..... | 6,42               | 6,72              |

chiffres qui, ramenés à l'extrait sec, deviennent :

|        |      |
|--------|------|
| 1..... | 7,05 |
| 2..... | 7,41 |
| 3..... | 7,18 |

### Extrait de Quassia.

L'extrait de Quassia est un extrait aqueux, obtenu par macération et double digestion du bois de Quassia pulvérisé.

Il doit avoir la consistance ferme.

(1) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.* 172.

(2) DIETERICH. — *Loc. cit.*, 248.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Sauf l'extrait B, très mou et l'extrait E ferme, tous les autres produits examinés avaient une consistance sensiblement conforme aux prescriptions du Codex.

|                     | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|---------------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                     |                           |             | p. 100   | Moyenne |
| Extrait E . . . . . | 0,852                     | ferme       | 24,59    | 24,59   |
| Extrait A . . . . . | 0,972                     | mou         | 20,05    | 20,27   |
| — C . . . . .       | 0,975                     | —           | 19,89    |         |
| — D . . . . .       | 1,015 *                   | —           | 20,87    |         |
| Extrait B . . . . . | 1,165                     | très mou    | 28,03    | 28,03   |

Il est à remarquer que pour l'extrait E, de consistance ferme, on trouve un pourcentage de 24,59 d'eau, chiffre totalement différent des autres qui ne paraît pouvoir s'expliquer que par une défectuosité de fabrication : en tous cas nous n'en tiendrons pas compte dans nos moyennes.

DOSAGE DES CENDRES. — L'analyse a porté sur le produit B, à 28,03 p. 100 d'humidité.

|                                        |       |
|----------------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai . . . . .    | 1,666 |
| — des cendres calcinées . . . . .      | 0,059 |
| — des sels dissous . . . . .           | 0,200 |
| — des cendres totales . . . . .        | 0,259 |
| Cendres p. 100 . . . . .               | 15,54 |
| Humidité — . . . . .                   | 28,03 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec . . . . . | 21,53 |

## CHAPITRE II.

### Extraits alcooliques.

#### Extrait de Valériane.

C'est un extrait mou, préparé par lixiviation de la poudre de racine de Valériane avec de l'alcool à 60°.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Tous les extraits examinés étaient sensiblement conformes aux exigences du Codex.

|                                    | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|------------------------------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                                    |                           |             | p. 100   | Moyenne |
| Extrait A . . . . .                | 0,830                     | mou         | 22,53    | 23,16   |
| — B . . . . .                      | 1,005                     | —           | 24,75    |         |
| — C . . . . .                      | 1,004                     | —           | 26,09    |         |
| — D . . . . .                      | 0,853                     | —           | 22,74    |         |
| — E . . . . .                      | 0,889                     | —           | 22,49    |         |
| Extrait F . . . . .<br>(stabilisé) | 0,972                     | —           | 20,37    | 20,37   |

DIETERICH (1) indique, pour un extrait ferme de Valériane, un pourcentage de 18,83 d'eau. Ce chiffre semble être du même ordre que ceux précédemment cités.

(1) DIETERICH. — *Loc. cit.*, p. 249.

DOSAGE DES CENDRES. — Il a été effectué sur l'extrait E.

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai .....   | 1,629 |
| — des cendres calcinées.....      | 0,009 |
| des sels dissous .....            | 0,119 |
| — des cendres totales.....        | 0,128 |
| Cendres p. 100.....               | 7,82  |
| Humidité — .....                  | 22,49 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 10,12 |

Un autre extrait (extrait A) nous a donné le chiffre de 7,89 p. 100 de l'extrait sec.

DIETERICH, pour l'extrait indiqué précédemment, donne une teneur en cendres de 6,23 p. 100, qui, ramenée à l'extrait sec, devient 7,67 p. 100, chiffre un peu inférieur à celui que nous avons trouvé.

### Extrait d'Hamamelis.

Comme l'extrait précédent, il est obtenu par lixiviation de la poudre de feuilles d'Hamamelis avec de l'alcool à 60°. C'est également un extrait mou.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — La consistance des produits examinés est sensiblement conforme à celle indiquée par le Codex.

|                | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|----------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                |                           |             | p. 100   | Moyenne |
| Extrait A..... | 1,116                     | mou         | 18,45    | 18,73   |
| — B.....       | 1,044                     | —           | 19,45    |         |
| — D.....       | 0,992                     | —           | 16,36    |         |
| — E.....       | 0,959                     | —           | 18,14    |         |
| Extrait C..... | 0,919                     | très mou    | 21,54    | 21,54   |

Il est à noter que pour cet extrait nous trouvons des chiffres inférieurs à 20, contrairement à la majorité des cas, pour des extraits mous alcooliques.

DOSAGE DES CENDRES. — Le dosage a été effectué sur l'extrait C.

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai.....    | 2,471 |
| — des cendres calcinées.....      | 0,118 |
| — des sels dissous.....           | 0,143 |
| — des cendres totales.....        | 0,261 |
| Cendres p. 100.....               | 10,57 |
| Humidité — ..                     | 21,54 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 13,47 |

### Extrait d'Hydrastis.

L'extrait d'Hydrastis est un extrait mou, préparé par lixiviation à l'aide d'alcool à 60° de la poudre de rhizomes d'Hydrastis.

Le Codex de 1908 indique un dosage de l'hydrastine, mais ne fixe pour elle aucun titre exigible alors qu'il fixe la teneur en principe actif pour l'extrait fluide.

PATROUILLARD et MICHEL, de la 9<sup>e</sup> sous-Commission du Codex de la Société de Pharmacie ont proposé 9 à 10 p. 100 pour l'hydrastine. D'après MASCRÉ et INGÉ (1), il est impossible d'atteindre ce chiffre, si l'on veut donner à l'extrait une consistance convenable, soit au minimum 17 ou 18 p. 100 d'eau.

Dans cet extrait, on peut doser non seulement l'hydrastine, mais aussi la berbérine, comme l'ont fait certains auteurs : KREMEL (2), STOEDER (3), LINDE (4), mais, en

(1) MASCRÉ et INGÉ. — Sur la préparation et le titre de l'extrait ferme d'Hydrastis. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, 31, p. 259.

(2) KREMEL. — Notizen zur Prüfung der arzneimittel. *Pharm. Post.*, 1888, 21, p. 149.

(3) STOEDER. — Bestimmung der Hydrastins un Fluidextrakte. *Apothek. Zeit.* 1892, 7, p. 450.

(4) LINDE. — Bestimmung des Hydrastins und Berberins in Extractum fluidum Hydrastis Canadensis. *Pharm. Centralh.* 1895, 36, p. 349.

fait, ce dosage ne semble pas nécessaire, l'action physiologique de cet alcaloïde étant pratiquement nulle.

La séparation de l'hydrastine est facilitée par sa solubilité dans l'éther, la berbérine étant fort peu soluble dans ce solvant. Le principe du dosage sera donc le suivant : libérer l'alcaloïde par un alcali et le dissoudre dans l'éther, le purifier à l'état de sel soluble. C'est ainsi d'ailleurs que STODER, KREMEL et HEGLAND (1) pratiquent leur dosage.

BEUTTNER (2) a montré que l'éther seul se prêtait mal à l'extraction, une partie de l'hydrastine cristallisant pendant l'opération. Il préconise l'emploi d'un mélange d'éther de pétrole et d'éther. La méthode LINDE (3), qui est celle suivie par le Codex adopte d'ailleurs cette modification.

On peut encore extraire les alcaloïdes totaux de l'extract d'Hydrastis à l'état de sels solubles dans l'eau par traitement direct avec une solution acide, puis séparer l'hydrastine à l'aide de l'éther dans la solution neutralisée — HEYL (4), RUPP (5), JÄGGI (6), VAN DER KAER (7), MEULENHOF (8).

(1) HEGLAND. — Eine methode zur Prüfung von Extr. hydrastis fluid. *Pharm. Zeit.*, 1896, **41**, 519.

(2) BEUTTNER. — Wertbestimmung von Extractum hydrastis fluidum, *Schweiz Wochensc. f. Chem. und Pharm.*, 1903, **41**, 242.

(3) LINDE. — *Loc. cit.*

(4) HEYL. — Ueber extractum hydrastis fluidum. *Apothek Zeit.*, 1907, **22**, 907.

(5) RUPP. — Zur hydrastinbestimmung in Extractum hydrastis fluidum. *Apothek. Zeit.* 1909, **24**, 922.

(6) JÄGGI. — Einiges über extractum hydrastidis fluidum. *Schweiz. Wochensc. f. Chem. und Pharm.*, 1910, **48**, 650.

(7) VAN DER KAER. — Over de Bepaling von Het Werkelijk Hydrastine. Gehalte in Vloeibaar Hydrastis Extract. *Pharm. Weekblad voor Nederland.*, 1911, **48**, 329.

(8) MEULENHOF. — Bepaling van Hydrastine in hydrastisextract. *Pharm. Weekblad voor Nederland.*, 1911, **48**, 1126.

Notons en outre le procédé WATTIEZ (1) par précipitation à l'acide silicotungstique.

Quant à la berbérine, on peut la doser directement, soit par précipitation à l'iodomercurate qui donne un complexe soluble dans l'alcool pour l'hydrastine (2), soit en formant des complexes avec l'acétone (3). Enfin on peut effectuer un simple dosage d'alcaloïde après élimination de l'hydrastine par l'éther (4) et (5).

Mais cet essai semble bien superflu; la méthode LINDE mentionnée au Codex, donnant de bons résultats, suffit pour apprécier la valeur de cet extrait.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — La consistance indiquée par le Codex est la consistance molle; malgré cela, parmi les

|                 | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|-----------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                 |                           |             | p. 100   | moyenne |
| Extrait A ..... | 0,996                     | pilulaire   | 19,67    | 19,67   |
| Extrait D ..... | 0,948                     | ferme       | 21,41    | 21,41   |
| Extrait B ..... | 1,005                     | mou         | 22,28    | 22,37   |
| — C .....       | 0,909                     | —           | 23,47    |         |
| — E .....       | 0,935                     | —           | 21,38    |         |

(1) WATTIEZ. — L'acide silicotungstique appliqué au dosage de l'hydrastine dans l'*Hydrastis Canadensis* et les préparations galéniques qui en dérivent *Journ. Pharm. de Belgique*, 1920, 2, 817.

(2) KOLLO. — Beiträge zur Wertbestimmung galenischer Präparate. Rasche Wertbestimmung des Extr. fluid Hydrastidis. *Pharm. Post*, 1907, 40, 912.

(3) GORDIN. — Zwei neue methoden für die quantitative Bestimmung des Berberin. *Arch. d. Pharm.*, 1901, 239, 638.

(4) STODER. — *Loc. cit.*

(5) KREMEL. — *Loc. cit.*

échantillons examinés, nous avons trouvé un extrait ferme et un extrait « pilulaire ».

Ainsi qu'on peut le voir, exceptionnellement on ne trouve pour ce produit qu'une faible variation de l'humidité pour des extraits de consistances très dissemblables. Entre les extraits pilulaires et mous, par exemple, la différence, qui est généralement de l'ordre de 10 p. 100, s'abaisse ici à 2,70 p. 100.

MASCRÉ et INGÉ (1), étudiant la préparation de l'extrait ferme d'Hydrastis, basent leur calcul sur 20 p. 100 d'eau et constatent qu'on ne peut abaisser ce pourcentage au-delà de 17 à 18 p. 100. Ces chiffres s'accordent avec les nôtres, puisque notre extrait A, qui donne le chiffre le plus bas, indique une teneur en eau de 19 p. 100.

DOSAGE DES CENDRES. — L'extrait analysé est l'échantillon A, de consistance « pilulaire ».

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai .....   | 1,861 |
| — des cendres calcinées.....      | 0,052 |
| — des sels dissous.....           | 0,038 |
| — des cendres totales.....        | 0,090 |
| Cendres p. 100.....               | 4,81  |
| Humidité — .....                  | 19,67 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 5,98  |

### Extrait de Salsepareille.

C'est un extrait mou, obtenu par lixiviation avec de l'alcool à 60° de la poudre de racine de Salsepareille.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Tous les extrait étudiés avaient la consistance prescrite par le Codex.

(1) MASCRÉ et INGÉ. — *Loc. cit.*

|                     | Poids de la<br>prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|---------------------|------------------------------|-------------|----------|---------|
|                     |                              |             | p. 100   | moyenne |
| Extrait A . . . . . | 0,939                        | mou         | 25,84    | 23,86   |
| — B . . . . .       | 0,963                        | —           | 29,05    |         |
| — C . . . . .       | 0,900                        | —           | 22,00    |         |
| — D . . . . .       | 0,940                        | —           | 21,63    |         |
| — E . . . . .       | 0,851                        | —           | 20,78    |         |

DOSAGES DES CENDRES. — C'est l'échantillon E qui a été examiné ;

|                                        |       |
|----------------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai . . . . .    | 1,617 |
| — des cendres calcinées . . . . .      | 0,033 |
| — des sels dissous . . . . .           | 0,154 |
| — des cendres totales . . . . .        | 0,187 |
| Cendres p. 100 . . . . .               | 11,59 |
| Humidité — . . . . .                   | 20,78 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec . . . . . | 14,63 |

### Extrait de Scille.

C'est un extrait mou, obtenu par lixiviation avec de l'alcool à 60° de la poudre de squames de Scille.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Parmi les échantillons étudiés, les extraits C et E sont très mous, presque liquides, les autres ont la consistance prescrite par le Codex.

|                | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|----------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                |                           |             | p. 100   | moyenne |
| Extrait A..... | 0,976                     | mou         | 23,25    | 21,30   |
| — B.....       | 1,061                     | —           | 23,18    |         |
| — D.....       | 0,895                     | —           | 17,47    |         |
| Extrait C..... | 0,857                     | très mou    | 27,83    | 28,11   |
| — E.....       | 1,067                     | —           | 28,39    |         |

DOSAGE DES CENDRES. — Les deux extraits A et B ont été dosés, il ont donné l'un et l'autre des chiffres à peu près comparables :

|                                 | A     | B     |
|---------------------------------|-------|-------|
| Poids de la prise d'essai.....  | 1,412 | 2,156 |
| — des cendres calcinées...      | 0,023 | 0,031 |
| — des sels solubles.....        | 0,019 | 0,008 |
| — des cendres totales.....      | 0,042 | 0,039 |
| Cendres p. 100.....             | 2,98  | 1,83  |
| Humidité — .....                | 23,25 | 23,18 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec... | 3,88  | 2,38  |

DIETERICH (1) indique, pour un extrait à 4,85 p. 100 d'eau, 1,75 p. 100 de cendres, ce qui, ramené à l'extrait sec, donne 1,83, chiffre légèrement inférieur à ceux que nous avons trouvés.

Un autre extrait (l'extrait E) nous a donné le chiffre de 4,67  $\frac{0}{0}$  de l'extrait sec.

(1) DIETERICH. — *Loc. cit.*, 248.

### Extrait d'Aconit.

C'est un extrait mou obtenu par lixiviation de la poudre de racine d'Aconit, avec de l'alcool à 70°.

Cette préparation est de toxicité très variable, par suite des différentes proportions de ses principes actifs. Le Codex de 1908 fixe à 1 p. 100 la teneur en alcaloïdes totaux. Mais suivant la proportion de Benzaconine ou d'Aconine — produits du dédoublement de l'Aconitine —, l'extrait sera plus ou moins toxique ; de sorte qu'il faudrait arriver à séparer, dans le dosage, l'Aconitine des autres alcaloïdes, ou bien avoir recours à un essai physiologique (1).

Les procédés chimiques de dosage sont assez nombreux, les uns, gravimétriques, les autres, titrimétriques. Dans le premier cas, les alcaloïdes sont déplacés par une base — généralement l'ammoniaque — et repris par l'éther ou l'éther-chloroforme.

Dans le second cas, ou bien on enlève aussi tous les alcaloïdes, ou on emploie l'éther seul (l'Aconine n'étant pas soluble dans ce solvant), de façon à obtenir un chiffre moins élevé, mais se rapprochant davantage de la teneur de l'extrait en Aconitine.

La méthode de dosage des alcaloïdes par simple pesée après extraction à l'éther ou à l'éther-chloroforme (l'alcaloïde ayant été déplacé par l'ammoniaque) a été adoptée par les Pharmacopées mexicaine et italienne.

Le Codex de 1908 indique aussi un procédé gravimétrique, basé sur la précipitation en milieu azotique des alcaloïdes totaux par l'acide silicotungstique. Les alcaloïdes déplacés par l'ammoniaque sont dissous dans l'éther. On les extrait de la solution obtenue et on les pré-

(1) Mme MALMANCHÉ. — Dosages chimiques et biologiques des préparations d'aconit. *Thèse Doct. Univ. Pharm. Paris*, 1929.

cipite ensuite par l'acide silicotungstique. Après lavage, on calcine le précipité.

Du poids de  $\text{SiO}_2\text{TuO}_3$  trouvé (1), on déduit directement la quantité d'alcaloïdes totaux de l'extrait, en multipliant ce poids par un coefficient.

Malgré la simplicité de cette méthode, les procédés volumétriques sont le plus souvent employés, principalement à l'étranger.

La méthode la plus courante est celle de FROMME (2) dont la technique est la suivante : Les alcaloïdes déplacés par la soude sont dissous dans l'éther ou l'éther-chloroforme ; ce dernier, évaporé en partie, est agité avec une solution titrée d'acide dont on dose l'excès en présence d'un indicateur coloré.

Un certain nombre de procédés dérivent de celui-ci dont ils ne se différencient que par la nature de la base, du solvant ou de l'indicateur. C'est ainsi que CAESAR et LORETZ (3), et FROMME, emploient la soude, DIETERICH (4) et PARTHEIL (5) la chaux, alors que la majorité des auteurs préfèrent l'ammoniaque, plus facile à faire disparaître par volatilisation. PANCHAUD (6) et STEVENS (7) préconisent comme indicateur, l'hématoxyline, qu'ils préfèrent à l'iodéosine (8), au rouge de méthyle (Pharma-

(1) ECALLE. — Dosage de l'aconitine dans les préparations à base d'Aconit. *Journ. Pharm. Chim.* (6), 1901, **14**, 97-102.

(2) FROMME. — In Caesar et Loretz. *Geschäfts. Bericht*, d'après Mme Malmanche. *Loc. cit.*

(3) CAESAR et LORETZ. — *Tubera aconiti. Geschäfts. Bericht.*, 1905, 101 et 102.

(4) DIETERICH. — Zur Westhbestimmung der narkotischen extrakte. *Pharm. Zeit.* 1889, **34**, 98.

(5) PARTHEIL. — Ueber die Bestimmung des Alcaloïdgehaltes in narkotischen extracten. *Pharm. Centralbl.*, 1892, **2**, 638.

(6) PANCHAUD. — Dosage des alcaloïdes dans les drogues. *Journ. Pharm. Chim.*, (6), 1904, **19**, 213.

(7) STEVENS. — A comparison of the chemical and physiological method of assay. *Pharm. Arch.*, 1903, **6**, 50.

(8) ALTAN. — Contribution à l'étude de quelques extraits narcotiques, 17.

copée hollandaise); à l'héliantine (Pharmacopée suisse) et à la teinture de Cochenille (1).

AUENMULLER (2) recommande l'extraction à l'éther-chloroforme et une technique analogue à celle de PANCHAUD. STEVENS au contraire conseille l'emploi de l'éther pour l'extraction, prétendant dissoudre ainsi bien moins de bases inertes (Aconine, Benzaconine).

Il semble bien que ce soit dans le choix du solvant que réside la cause d'erreur de tous ces dosages chimiques.

La meilleure méthode consisterait à isoler l'Aconitine qui est l'alkaloïde le plus actif de la racine d'Aconit, à l'exclusion de ses dérivés, d'action physiologique presque nulle. L'insolubilité de l'Aconine dans l'éther ne peut suffire à donner une séparation nette, car elle se dissout en partie dans ce liquide, lorsqu'elle est associée aux autres bases. Toutes les techniques habituelles de dosage chimique, préconisées, jusqu'à nos jours, semblent impuissantes à la séparer.

La toxicité de cet alkaloïde étant 2000 à 3000 fois moindre que celle de l'Aconitine, on comprend pourquoi de nombreux auteurs (3) ont reconnu la nécessité du dosage physiologique seul, ou d'un dosage chimique complété par un essai ou dosage physiologique (SCOVILLE (4), Mme MALMANCHE (5)).

(1) SCHWEISSINGER et SARNOW. — Ueber eine einfache Methode zur Bestimmung der Alkaloïde in narkotischen Extracten. *Pharm. Centralh.* 1890, **31**, 771.

(2) AUENMULLER. — Zusammenstellung der resultate der bischer in Berner Pharmazeutischen Institut ausgeführten Arbeinten zur Feststellung der besten Bestimmungsmethoden der wirksamen Bestandteile der Drogen und der daraus dargestellten Priaparate. *Schw. Apoth. Zeit.*, 1920, **58**, 432.

(3) DHOME. — The assay of Aconite. *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 1921, **10**, 428.

SWANSON et WALTERS. — The standardization and stabilization of Aconite preparations. *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 1923, **12**, 957.

(4) SCOVILLE. — On the permanance of alkaloidal fluidextracts and tinctures. *Proc. Am. Pharm. Assoc.*, 1910, **58**, 874.

(5) MALMANCHE. — *Loc. cit.*

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Tous les extraits examinés avaient la consistance molle prescrite.

|                     | Poids de la<br>prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|---------------------|------------------------------|-------------|----------|---------|
|                     |                              |             | p. 100   | moyenne |
| Extrait A . . . . . | 9,998                        | mou         | 21,93    | 22,53   |
| — B . . . . .       | 0,991                        | —           | 21,74    |         |
| — C . . . . .       | 0,952                        | —           | 26,39    |         |
| — D . . . . .       | 0,894                        | —           | 19,53    |         |
| — E . . . . .       | 0,916                        | —           | 24,18    |         |

FRICOTEL (4), dosant l'humidité d'un extrait d'Aconit préparé par lui, avec sa technique spéciale dans le vide partiel, par lixiviation avec l'alcool à 60° indique des pourcentages de 24,97, 25,7 et 25,8 d'eau. Ce même auteur, étudiant la variation alcaloïdique, montre en outre « que l'humidité semble favoriser la décomposition des alcaloïdes ». A ce propos, il étudie la variation de l'humidité avec le temps. Les résultats qu'il indique sont les suivants :

*Conservation en vase fermé :*

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| 1 <sup>er</sup> mois . . . . . | 25,90 |
| 2 <sup>e</sup> — . . . . .     | 22,61 |
| 3 <sup>e</sup> — . . . . .     | 20,33 |
| 4 <sup>e</sup> — . . . . .     | 18,20 |
| 5 <sup>e</sup> — . . . . .     | 17,26 |
| 6 <sup>e</sup> — . . . . .     | 15,82 |
| 7 <sup>e</sup> — . . . . .     | 15,51 |
| 8 <sup>e</sup> — . . . . .     | 15,47 |

(4) FRICOTEL. — Sur la variation du titre alcaloïdique dans quelques extraits *Thèse Pharm. Nancy, 1908, 107-149.*

Conservation en *vase ouvert* :

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| 1 <sup>er</sup> mois ..... | 25,20 |
| 2 <sup>e</sup> — .....     | 22,74 |
| 3 <sup>e</sup> — .....     | 19,91 |
| 4 <sup>e</sup> — .....     | 17,82 |
| 5 <sup>e</sup> — .....     | 15,31 |
| 6 <sup>e</sup> — .....     | 13,82 |
| 7 <sup>e</sup> — .....     | 12,70 |
| 8 <sup>e</sup> — .....     | 12,41 |

Les chiffres, fournis pour des extraits récents sont bien du même ordre que ceux trouvés pour les échantillons que nous avons examinés et qui avaient été préparés à des dates très différentes et très éloignées de celles de leur analyse.

DOSAGE DES CENDRES. — L'extrait E a été dosé (Humidité : 24,18 p. 100).

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai.....    | 2,413 |
| — des cendres calcinées.....      | 0,088 |
| — des sels dissous.....           | 0,111 |
| — des cendres totales.....        | 0,199 |
| Cendres p. 100.....               | 8,23  |
| Humidité — .....                  | 24,18 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 10,85 |

### Extrait de Digitale.

C'est un extrait mou, préparé par lixiviation, avec de l'alcool à 70° de la poudre de feuille de Digitale.

Le principe actif paraît être la digitaline cristallisée, c'est donc ce produit qu'on s'efforcera de doser.

KELLER (1) a indiqué une méthode de dosage basée sur la défécation au sous-acétate de plomb, libération du glucoside par l'ammoniaque et dissolution dans le chloroforme,

(1) KELLER.— Die glukoside der Digitalis Blätter und ihre quantitative Bestimmung. *Schweiz. Wochensch. f. Chem. und Pharm.*, 1897, **35**, 277.

puis reprécipitation par un mélange d'éther et d'éther de pétrole.

Cette méthode est encore utilisée. Après une modification due à ECALLE (1), elle a été employée par DEJEAN (2) qui la préfère aux méthodes de PALM (3) et FROMME (4).

Cette technique a été fort critiquée. D'après TSCHIRCH et WOLTER (5), elle ne donnerait pas une idée exacte de l'activité de la digitale ; car le produit précipité ne comprend parfois qu'une dose très faible de digitaline ; ces auteurs préfèrent une extraction à l'acétone.

Le dosage chimique ne donnant que des résultats imprécis, on a dû recourir, malgré les difficultés inhérentes aux essais sur les animaux, à un dosage physiologique (6).

Les Conférences internationales de Genève (1925) et de Francfort (1928) ont préconisé d'ailleurs cette méthode de titrage : On recherche, suivant les auteurs, la mort du cœur, soit de la grenouille, du cobaye, du lapin ou du chat (7 et 8). On exprime la toxicité comparativement à un standard international.

(1) ECALLE. — Dosage de la Digitaline dans les préparations officinales de digitale et de digitaline *Journ. Pharm. Chim.* (6) 1903, **17**, 228.

(2) DEJEAN. — Etude pharmacochimique comparée sur la Digitale sauvage, la Digitale cultivée et les digitalines. *Thèse Pharm.*, Montpellier, 1908, 90.

(3) PALM. — Ausscheidung und quantitative Bestimmung des Digitalins, Digitaleins und Digitins. *Arch. der Pharm.*, 1884, **222**, 196.

(4) FROMME : d'après Caesar et Loretz. — *Pharm. Centralh.*, 1897, **38**, 702.

(5) TSCHIRCH et WOLTER : d'après Astruc. — *Traité de Pharmacie Galénique*, 2<sup>e</sup> édition, 1928, 712.

(6) J. LÉVY. — Principaux constituants actifs et titrage biologique de la Digitale. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, **36**, 42.

(7) I. W. TREVAN, ELLEN BOOCK et I. H. GADDUN. — The Pharmacological assay of digitals by différent methods. *The Quaterly Journ. of Pharm. and allied Sciences* 1928, **1**, 6.

(8) D<sup>r</sup> CHAUVENET. — Essai sur la valeur thérapeutique de l'extrait physiologique de Digitale. 1912, Paris, Thibault.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Deux extraits seulement ont été analysés. Aucun n'avait la consistance molle prescrite, mais ils étaient probablement de préparation déjà ancienne. Nous donnons donc les chiffres suivants à simple titre de renseignement. Nous n'en tiendrons pas compte dans nos moyennes.

|                 | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|-----------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                 |                           |             | p. 100   | moyenne |
| Extrait A ..... | 0,804                     | ferme       | 14,49    | 15,89   |
| — E .....       | 0,842                     | —           | 17,29    |         |

DOSAGE DES CENDRES. — Le dosage effectué sur l'extrait A fournit les résultats suivants :

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai.....    | 0,804 |
| — des cendres calcinées.....      | 0,016 |
| — des sels solubles .....         | 0,068 |
| — des cendres totales.....        | 0,084 |
| Cendres p. 100.....               | 10,44 |
| Humidité — .....                  | 14,49 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 12,20 |

DIETERICH (1), pour un extrait sec de Digitale à 6,30 p. 100 d'eau, indique un pourcentage en cendres de 7,65, ce qui, ramené à l'extrait sec, donne 8,17 p. 100.

### Extrait de Kola.

C'est un extrait ferme, obtenu par macération et lixiviation avec de l'alcool à 60°, et additionné, s'il y a lieu, d'alcool à 80°.

(1) DIETERICH. — *Loc. cit.*, 247.

L'extract préparé avec les Kola-demi-(Kola à deux cotylédons) se sépare souvent en deux couches ; pour remédier à cet inconvénient, le Codex de 1920 fait ajouter à la fin de la préparation, un peu d'alcool à 80° pour redissoudre les matières résineuses qui se séparent.

L'extract ferme de Kola, d'après le Codex 1908, devait contenir 10 p. 100 de Caféine, mais, après sa publication, les nombreux travaux de J. WARIN (1), J. WARIN et GRAND (2), JAVILLIER et GUÉRITHAULT (3), BOUVET (4) et BOULANGER (5) ont montré qu'il était impossible, industriellement, d'obtenir ce titre.

Sur la proposition du Syndicat de la Droguerie française, le supplément de 1926 du Codex a abaissé à 5 p. 100 la quantité de Caféine à exiger pour l'extract de Kola.

La Pharmacopée indique en outre le moyen d'effectuer le dosage. La méthode est celle indiquée par WARIN (6) : on fait une simple extraction au chloroforme de la caféine déplacée par la magnésie. Une partie aliquote évaporée laisse un résidu que l'on pèse. Pour FRANÇOIS, cette méthode simple est très exacte et il ne lui adresse que de légères critiques. Cette technique est presque identique à celles de FROMME (7) et LA WALL (8) qui indiquent un mode

(1) J. WARIN. — Note sur l'extract de Kola (Cx, 1908) *Journ. Pharm. Chim.* (7), 1910, **1**, 543.

(2) J. WARIN et GRAND. — Deuxième note sur l'extract de noix de Kola du Codex 1908, *Journ. Pharm. Chim.* (7), 1910, **2**, 350.

(3) JAVILLIER et GUÉRITHAULT. — Sur la préparation de l'extract ferme de Kola. *Bull. Sc. Pharm.*, 1910, **17**, 341.

(4) BOUVET. — Sur l'extract ferme de Kola du Codex. *Bull. Sc. Pharm.*, 1917, **24**, 295.

(5) BOULANGER. — L'extract de Kola. *Bull. Sc. Pharm.*, 1910, **17**, 639-645.

(6) WARIN. — Dosage des alcaloïdes de la noix de Kola. *Journ. Pharm. Chim.* (6), 1902, **15**, 373.

(7) FROMME. — Nuces Colae. *Geschäfts Bericht, von Caesar et Loretz*, 1897, 39.

(8) LA WALL. — Analytical processes and laboratory notes : Assay processes for Kola, Guarana and Coffee. *Am. Journ. Pharm.*, 1897, 69 350.

de purification de la caféine, soit par lavage à l'éther, soit par passage à l'état de chlorhydrate.

Citons enfin une méthode gravimétrique un peu particulière, celle de BRUNNER et LEINS (1), par laquelle on précipite les alcaloïdes à l'état de sel d'argent.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ.— De tous les extraits examinés, un seul avait la consistance prescrite et c'était d'ailleurs un extrait de noix fraîches ; tous les autres étaient mous ou même très mous.

En outre, les extraits B, D et E n'étaient pas homogènes comme doit l'être un produit bien préparé : tantôt la partie superficielle était très fluide ou bien inversement très desséchée, comme pour le produit E. Dans les deux cas, il était très difficile d'effectuer un prélèvement moyen, les chiffres obtenus pouvant varier avec le même extrait. Seul les extraits A. C. F. donneront donc un résultat correct.

|                                   | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|-----------------------------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                                   |                           |             | p. 100   | moyenne |
| Extrait F .....<br>(noix fraîche) | 0,999                     | pilulaire   | 16,23    | 16,23   |
| Extrait A .....                   | 0,931                     | mou         | 21,56    | 21,56   |
| — B .....                         | 0,940                     | —           | 20,63    |         |
| — C .....                         | 1,064                     | —           | 23,51    |         |
| — D .....                         | 1,087                     | —           | 20,65    |         |
| Extrait E .....                   | 1,047                     | très mou    | 28,12    | 28,12   |

(1) BRUNNER et LEINS. — Sur la séparation et la détermination quantitative de la Caféine et de la Théobromine. *Schweiz. Wochensch. f. Chem. und Pharm.*, 1898, 36, 301.

DOSAGE DES CENDRES. — L'extrait C a été analysé, suivant les procédés par calcination directe et par dosage des cendres solubles et insolubles. Les résultats ont été les suivants : (le seul chiffre à conserver étant évidemment fourni par le 2<sup>e</sup> dosage).

|                               | 1 <sup>er</sup> dosage | 2 <sup>e</sup> dosage |
|-------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Poids de la prise d'essai ... | 1,995                  | 2,153                 |
| — des cendres calcinées.      | 0,150                  | 0,096                 |
| — des sels dissous.....       |                        | 0,086                 |
| — des cendres totales..       | 0,150                  | 0,182                 |
| Cendres p. 100 .....          | 7,52                   | 8,45                  |
| Humidité — .....              | 23,51                  | 23,51                 |
| Cendres p.100 d'extrait sec.  | 9,71                   | 11,04                 |

L'extrait A, à 21,50 p. 100 d'eau a donné 5,02 de cendres p. 100 d'extrait sec.

### Extrait de Cascara.

C'est un extrait ferme, préparé par lixiviation avec de l'alcool à 60° de la poudre d'écorce de « Cascara Sagrada ».

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Sur les 6 extraits examinés, deux seulement étaient fermes, les autres allaient de la forme molle à celle dite « pilulaire ».

L'extrait F (ferme), privé d'amertume, donne un pourcentage de 21,18, c'est-à-dire sensiblement différent des autres extraits de la même série, mais n'ayant pas subi de traitement particulier. Nous l'indiquons ici à titre de renseignement.

ALLEN et BREWIS (1) parlent d'un extrait à 13,32 p. 100 d'humidité, mais n'indiquent pas la consistance de ce produit (l'extrait officinal de Cascara de la Pharmacopée américaine est un extrait sec).

(1) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*, 172.

DIETERICH (1), pour un extrait ferme, indique un pourcentage de 18,14. Ce chiffre semble concorder avec les nôtres.

|                                           | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|-------------------------------------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                                           |                           |             | p. 100   | moyenne |
| Extrait D . . . . .                       | 0,961                     | pilulaire   | 12,17    | 12,17   |
| Extrait A . . . . .                       | 0,998                     | ferme       | 16,73    | 16,91   |
| — C . . . . .                             | 0,980                     | —           | 17,09    |         |
| Extrait B . . . . .                       | 0,978                     | mou         | 20,53    | 21,07   |
| — E . . . . .                             | 0,780                     | —           | 21,62    |         |
| Extrait F . . . . .<br>(privé d'amertume) | 0,963                     | ferme       | 21,18    | 21,18   |

DOSAGE DES CENDRES. — Elles ont été dosées sur l'extrait mou E :

|                                        |       |
|----------------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai . . . . .    | 1,862 |
| — des cendres calcinées . . . . .      | 0,016 |
| — des sels dissous . . . . .           | 0,016 |
| — des cendres totales . . . . .        | 0,032 |
| Cendres p. 100 . . . . .               | 1,73  |
| Humidité — . . . . .                   | 21,62 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec . . . . . | 2,20  |

L'extrait A, à 16,73 p. 100 d'eau, a donné, en outre, 2,94 de cendres p. 100 d'extrait sec.

ALLEN et BREWIS, pour l'extrait étudié par eux, donnent un pourcentage de 5,54 en cendres, ce qui, rapporté à l'extrait sec, donne 6,39 p. 100.

DIETERICH (1), pour deux extraits à 18,14 et 8,50 p. 100

(1) DIETERICH. — *Loc. cit.*, 246.

d'humidité, indique respectivement, 2,47 et 3,45 p. 100 de cendres, soit 3,01 et 3,66 de cendres p. 100 d'extrait sec.

Le pourcentage obtenu par ALLEN et BREWIS est nettement supérieur à tous les autres chiffres indiqués ci-dessus, qui sont très rapprochés.

### Extrait de Belladone.

C'est un extrait ferme, préparé par lixiviation, avec l'alcool à 70°, de la poudre de feuilles de Belladone.

L'activité thérapeutique de celles-ci étant connue depuis fort longtemps, les travaux les concernant sont déjà très anciens.

Dès 1869, DRAGGENDORF (1) et GUNTHER (2) font un dosage de l'atropine par extraction chloroformique ; en 1872, LEFORT en donne un dosage pondéral (3). Depuis, les procédés préconisés ont été nombreux, mais ils ont fourni des résultats très variables, dus évidemment aux différences de technique employée.

Les principaux dosages utilisés de nos jours sont tous d'ordre volumétrique : ils semblent donner des résultats plus précis.

Citons pourtant la méthode par pesée des alcaloïdes de JAVILLIER et G. BERTRAND (4), à l'état de silicotungstate, avec laquelle on aboutit à des chiffres nettement inférieurs à ceux obtenus avec les autres procédés.

La Pharmacopée autrichienne utilise, pour son dosage

(1) DRAGGENDORF, d'après GUNTHER, *Loc. cit.*

(2) GUNTHER. — Bestimmung des alkaloidgehaltes in der Atropa Belladonna und Datura Stramonium welche im hiesigen botanischen Garten cultivirt worden sind. *Pharm. Zeit. f. Russland* 1869, 8, 89.

(3) LEFORT. — Mémoire sur la répartition de l'atropine dans la feuille et la racine de Belladone. *Journ. Pharm. Chim.* (4), 1872, 15, 265.

(4) JAVILLIER et G. BERTRAND. — Sur le silicotungstate de nicotiline et sur le dosage de cet alcaloïde. *Bull. Soc. Chim.* (4), 1909, 5, 241.

de la Belladone, une extraction de l'alcaloïde par le chloroforme pur, mais, à cause des émulsions obtenues, il est préférable d'employer le mélange éthéro-chloroformique qui permet une séparation plus facile.

FRICOTEL (1) applique à l'extrait de Belladone la méthode de SCHWEISINGER et SARNOW (2), qui se rapproche beaucoup du dosage inscrit au Codex 1908 : extraction par le mélange éther-chloroforme en présence de carbonate de soude, la solution évaporée en partie est agitée avec une solution centinormale d'acide sulfurique ; la couche aqueuse est séparée et on y dose l'excès d'acidité par la potasse centinormale, en présence d'iodéosine. De la quantité de potasse employée, on déduit la quantité d'alcaloïdes.

Pour GORIS et BEAUSITE (3) : « cette méthode se recommande par sa simplicité » ; il n'y a pas de perte d'alcaloïdes. Ces auteurs demandent donc son unification internationale. La Société de Pharmacie le voudrait comme eux et, en outre, désirerait que la teneur alcaloïdique soit fixée à 1,50 p. 100, ou qu'on la ramène, le cas échéant, à ce titre par addition d'extrait de Chiendent. Ce chiffre est du même ordre que ceux fixés par les Pharmacopées étrangères (autrichienne : 2 p. 100, russe et allemande : 1,50 p. 100). Pratiquement, il semble pourtant bien faible, car il est largement dépassé dans tous les extraits commerciaux.

Pour cette plante, il y a lieu de faire remarquer la valeur précaire du dosage, car on extrait et mesure l'ensemble des alcaloïdes sans tenir compte de leur valeur physiologique respective. L'hyosciamine et l'atropine y sont dosées au même titre, et pourtant la première est beaucoup plus active. En outre, nous ferons remarquer

(1) FRICOTEL. — *Loc. cit.*, 79.

(2) SCHWEISINGER et SARNOW. — *Loc. cit.*

(3) GORIS et BEAUSITE. — A propos du dosage de l'extrait de belladone et de l'unification des méthodes d'analyse. *Bull. Sc. Pharm.*, 1919, 26, 53,

que l'extrait de Belladone est bien moins actif, physiologiquement, que la quantité de poudre correspondante, car, sous l'influence de la chaleur, il y a isomérisation de l'hyosciamine en atropine, sept fois moins active.

**DOSAGE DE L'HUMIDITÉ.** — D'après le Codex 1908, l'extrait de Belladone est un extrait ferme, pouvant contenir environ 10 p. 100 d'eau, chiffre fixé par convention internationale à la Conférence de Bruxelles. Ce chiffre, qui était d'ailleurs celui de la Pharmacopée belge, est en réalité beaucoup trop bas. De nombreux auteurs ont déjà pu s'en rendre compte, voici d'ailleurs les chiffres qu'on relève à propos de l'extrait de feuilles sèches (les extraits de racines ou de sucs n'étant pas réglementaires).

DANCKWORTT (1) cite deux produits à 14,30 et 16,88 p. 100. GORIS et COSTY (2) donnent les pourcentages suivants :

|                              |       |       |       |
|------------------------------|-------|-------|-------|
| Extrait alcoolique .....     | 16,40 | 19,50 | 20,41 |
| — aqueux .....               | 28,80 |       |       |
| — aqueux pr. par alcool..... | 16,50 |       |       |

WARIN (3) étudie les variations suivant l'origine :

|                                    |  |        |      |
|------------------------------------|--|--------|------|
|                                    |  | p. 100 |      |
| Extrait de Belladone cultivée..... |  | 16,8   |      |
| — sauvage .....                    |  | 15,5   |      |
| — autrichienne.....                |  | 18,20  |      |
| — belge.....                       |  | 15     |      |
| — italienne.....                   |  | 11     |      |
| — française, suivant le terrain .. |  | 11,5   | 13,5 |
|                                    |  | 12,5   | 14,7 |
|                                    |  | 13,8   | 16,8 |

(1) DANCKWORTT. — Extractum belladonae und Hyoscyami. *Arch. der Pharm.*, 1911, 249, 247.

(2) GORIS et COSTY. — Sur la nature des alcaloïdes contenus dans l'extrait de Belladone. *Bull. Sc. Pharm.*, 1921, 28, 545.

(3) WARIN. — Recherches et considérations sur la richesse en alcaloïdes de l'extrait de Belladone, préparé selon la formule internationale. *Journ. Pharm. Chim.* (6), 1908, 27, 326.

ALLEN et BREWIS (1) citent 2 extraits à 23,7 et 28,3 p. 100 d'eau.

DIETERICH (2) indique les chiffres suivants : 17,55, 17,65, 18,18 et 23,68 p. 100, mais il ne donne aucun renseignement sur la consistance des extraits analysés.

Enfin, LÉGER (3) parle d'un extrait à 9 p. 100.

Les chiffres que nous avons obtenus sont les suivants. Aucun des extraits analysés ne présente l'aspect réglementaire : sauf l'extrait E qui est presque fluide, tous les autres sont mous.

|                     | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|---------------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                     |                           |             | p. 100   | moyenne |
| Extrait A . . . . . | 1,018                     | mou         | 16,25    | 16,31   |
| — B . . . . .       | 0,988                     | —           | 17,81    |         |
| — C . . . . .       | 0,991                     | —           | 16,24    |         |
| — D . . . . .       | 0,927                     | —           | 14,94    |         |
| Extrait E . . . . . | 1,063                     | très mou    | 23,04    | 23,04   |

Quoique pour la Belladone les moyennes soient très peu élevées, ou constate que l'on est encore loin du chiffre de la convention internationale, aussi y aurait-il une révision à faire au Codex.

DANCKWORTT et WARIN désireraient que le chiffre de 15 p. 100 en eau soit adopté. LÉGER voudrait que la teneur en eau ne soit ni supérieure à 15 p. 100, ni inférieure à

(1) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*, 172.

(2) DIETERICH. — *Loc. cit.*, 246.

(3) LÉGER. — Nécessité d'exiger pour les drogues végétales et leurs préparations un titre maximum en même temps qu'un titre minimum. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, 31, 391.

10 p. 100. Enfin, GORIS et COSTY ramènent leur calcul à 20 p. 100, c'est donc qu'ils voient en ce chiffre une valeur moyenne.

PATROUILLARD et MICHEL, dans leur rapport à la 9<sup>e</sup> Sous-Commission du Codex, demandent simplement la suppression du chiffre de 10 p. 100 sans en indiquer aucun autre ; il vaudrait cependant mieux être fixé sur ce point.

A notre avis, si l'on conserve la consistance ferme pour cet extrait, la solution de LÉGER nous paraît satisfaisante. Si au contraire on revient à la forme « molle » les limites pourraient alors être fixées à 15 et 20 p. 100. Dans les deux cas, la marge paraît assez grande pour que, pratiquement, on puisse avoir des extraits convenables.

En tous cas, et ici plus particulièrement, il y aurait lieu de ramener, ainsi que le demandent de nombreux auteurs (1), les dosages des alcaloïdes à l'extrait sec, car l'extrait de Belladone attire, avec une grande facilité, l'humidité de l'atmosphère, comme le fait remarquer LÉGER (2). Ceci explique la raison pour laquelle, au bout d'un certain temps, un extrait de consistance ferme se transforme rapidement en un extrait mou ou même sirupeux.

DOSAGE DES CENDRES. — Nous avons dosé les extraits A et E.

(1) GÉRARD. — *Loc. cit.*

RANWEZ. — Notes sur le dosage des alcaloïdes dans les médicaments galéniques à base d'aconit, belladone, jusquiame, stramoine, ciguë. *Journ. Pharm. Chim.* (5), 1893, **28**, 213.

KORDES. — Recherches comparatives sur les principaux extraits narcotiques des différentes pharmacopées, *Journ. Pharm. Chim.* (5), 1888, **18**, 435.

RIBAUT. — Abaissement de la richesse alcaloïdique des extraits de Solanées pendant la conservation. *Bull. Soc. Pharm.*, 1908, **15**, 495.

(2) LÉGER. — Sur le titrage de l'extrait d'Ipecacuanha. *Journ. Pharm. Chim.* (8), 1927, **6**, 501.

|                                   | Extrait A | Extrait E |
|-----------------------------------|-----------|-----------|
| Poids de la prise d'essai.....    | 2,413     | 2,072     |
| — des cendres calcinées.....      | 0,049     | 0,032     |
| — des sels dissous.....           | 0,735     | 0,361     |
| — des cendres totales.....        | 0,784     | 0,393     |
| Cendres p. 100.....               | 32,51     | 18,98     |
| Humidité — .....                  | 16,26     | 23,04     |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 38,89     | 23,72     |

L'extrait C, à 16,24 p. 100 d'humidité, a, en outre, donné 28,86 de cendres p. 100 d'extrait sec.

ALLEN et BREWIS (1), pour leurs extraits à 23,7 et 28,3 p. 100 d'humidité, donnent les chiffres de 3,01 et 15,05 p. 100 de cendres; ramenés à l'extrait sec, ces chiffres deviennent : 3,94 et 20 p. 100.

DIETERICH (2), pour les 4 extraits mentionnés ci-dessus, donne les pourcentages suivants : 22, 19,45, 19,88, 19,33, qui, par rapport à l'extrait sec, deviennent : 26,68, 23,61, 24,29 et 23,96 p. 100.

Deux autres extraits secs à 9,15 et 9,93 p. 100 d'humidité lui ont en outre fourni 12,05 et 11,88 p. 100 de cendres, soit 13,26 et 13,18 p. 100 d'extrait sec.

Les deux chiffres donnés plus haut par ALLEN et BREWIS semblent bien distants. Il est vrai qu'ils ont trait à des échantillons de Belladones différentes. Quant aux résultats obtenus par DIETERICH, ils semblent concorder avec ceux des extraits E et C.

### Extrait de Jusquiame.

L'extrait de Jusquiame est un extrait ferme, préparé par lixiviation avec l'alcool à 70° de la poudre de feuille de Jusquiame.

(1) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*

(2) DIETERICH. — *Loc. cit.*

Celles-ci ayant une composition très voisine de celles de Belladone, les mêmes dosages leur sont applicables et dans les mêmes conditions.

Ici, non plus, nous ne trouvons aucun chiffre pour le principe actif ; la Société de Pharmacie a demandé qu'il soit fixé à 0,3 p. 100 d'alcaloïdes totaux, chiffre voisin de celui des Pharmacopées étrangères (autrichienne, russe, 0,3 p. 100; allemande, 0,5 p. 100).

Mais il semble que ce chiffre soit trop faible, car, pratiquement, les extraits de Jusquiame atteignent un pourcentage plus élevé en alcaloïdes.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Le problème posé est le même que pour la Belladone. Les chiffres d'humidité, pour l'une et l'autre, oscillent entre 15 et 20 p. 100. Sur les 5 extraits examinés 1 seul ne se conformait pas à cette règle. Tous étaient mous, alors que, d'après la convention internationale ils auraient dû être fermes.

|                     | Poids de la<br>prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|---------------------|------------------------------|-------------|----------|---------|
|                     |                              |             | p. 100   | moyenne |
| Extrait A . . . . . | 0,972                        | mou         | 21,36    | 18,86   |
| — A . . . . .       | 1,017                        | —           | 22,71    |         |
| — B . . . . .       | 1,017                        | —           | 16,88    |         |
| — C . . . . .       | 1,096                        | —           | 19,41    |         |
| — D . . . . .       | 1,026                        | —           | 16,15    |         |
| — E . . . . .       | 1,008                        | —           | 19,84    |         |

ALLEN et BREWIS (1) parlent d'un extrait mou de Jusquiame à 25,89 p. 100 d'eau; ce chiffre nous paraît bien élevé.

(1) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*, 172.

DIETERICH (1) a obtenu les chiffres suivants : 21,85, 26,35, 20,63, 22,35, 20,36 et 18,61 p. 100, mais il n'indique pas la consistance des extraits employés.

DANCKWORTT (2) demande, comme pour l'extrait de Belladone, de fixer son titre à 15 p. 100 d'eau.

Il est évident que, pour l'extrait de Belladone et de Jusquiame, la même solution doit être adoptée.

DOSAGE DES CENDRES. — Les extraits A et E, tous deux de consistance molle, ont été dosés :

|                                   | Extrait A | Extrait E |
|-----------------------------------|-----------|-----------|
| Poids de la prise d'essai.....    | 1,992     | 1,881     |
| — des cendres calcinées.....      | 0,045     | 0,034     |
| — des sels dissous.....           | 0,313     | 0,394     |
| — des cendres totales.....        | 0,358     | 0,428     |
| Cendres p. 100 .....              | 17,95     | 22,76     |
| Humidité — .....                  | 22,03     | 19,84     |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 23,02     | 28,39     |

L'extrait C a, en outre, donné 28,86 de cendres p. 100 d'extrait sec.

ALLEN et BREWIS (3), pour leur extrait à 25,89 p. 100 d'eau, mentionnent 17,57 p. 100 de cendres, soit 23,66 p. 100 de l'extrait sec.

DIETERICH (4) donne les chiffres suivants que nous ramenons à l'extrait sec :

| Humidité<br>p. 100<br>— | Cendres<br>p. 100<br>— | Cendres p. 100<br>d'extrait sec<br>— |
|-------------------------|------------------------|--------------------------------------|
| 21,85                   | 19,35                  | 24,76                                |
| 26,35                   | 20,05                  | 27,22                                |
| 20,63                   | 25,80                  | 32,50                                |
| 22,35                   | 25,15                  | 32,38                                |
| 20,36                   | 25,78                  | 32,37                                |
| 18,61                   | 27,20                  | 33,41                                |

(1) DIETERICH. — *Loc. cit.*, p. 247.

(2) DANCKWORTT. — *Loc. cit.*, (voir Belladone).

(3) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*, 172.

(4) DIETERICH. — *Loc. cit.*, 247.

### Extrait de Stramoine (1).

Nous n'avons eu l'occasion d'étudier qu'un seul extrait, de consistance presque ferme, nous lui avons trouvé une teneur en eau de 21,29 p. 100.

ALLEN et BREWIS (2) en cite un à 22,13 p. 100 ; il semble donc qu'ici les moyennes obtenues soient plus élevées que celles des extraits de Belladone et Jusquiame.

#### DOSAGE DES CENDRES.

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai.....    | 2,050 |
| — des cendres calcinées . . . . . | 0,141 |
| — des sels dissous.....           | 0,344 |
| — des cendres totales.....        | 0,485 |
| Cendres p. 100.....               | 23,65 |
| Humidité — . . . . .              | 21,29 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 30,04 |

### Extrait d'Ipéca

C'est un extrait mou, préparé par lixiviation, avec l'alcool à 70° de la poudre de racine d'Ipéca.

C'est KELLER (3) qui, un des premiers, étudia les différents Ipécas et en donna un dosage des alcaloïdes totaux. La technique qu'il employait relevait à la fois des procédés gravimétrique et titrimétrique : les pharmacopées belge (1906) et française (1908) s'en sont inspirées.

La méthode belge est volumétrique. L'extraction se fait par le mélange éthéro-chloroformique en présence de soude

(1) L'extrait de Stramoine n'est pas inscrit au Codex de 1908, nous avons cependant cru devoir l'étudier avec les deux autres extraits de Solanées.

(2) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*

(3) KELLER. — Die bestimmung des Emetingehaltes der Radix Ipecacuanha. *Schweiz. Woch. f. Pharm.*, 1893, **31**, 485.

et le dosage, par acidimétrie, en présence d'iodéosine. Elle ne diffère du procédé KELLER que par l'indicateur coloré (hématoxyline). LYONS (1) préconise la cochenille.

Pour PANCHAUD (2), l'emploi de la soude est formellement à rejeter, car elle retient en solution la Céphéline.

La méthode employée par LÉGER (3) ne présente pas cet inconvénient ; elle lui a donné, dit-il, de bons résultats : c'est aussi une méthode volumétrique, l'extraction se fait en présence d'ammoniaque et le dosage emploie l'hématoxyline comme réactif indicateur.

Ce procédé ne paraît pas, cependant, être préférable à celui de la Pharmacopée française qui, étant une méthode par pesée, semble comporter moins de causes d'erreur. Il donne d'ailleurs des chiffres supérieurs à ceux obtenus par la méthode belge. La technique en est la suivante : extraction par le mélange éthérochloroformique en milieu ammoniacal, purification des alcaloïdes par passage à l'état de chlorhydrates et pesée après précipitation.

Comme le dit RANSON (4), cette méthode est excellente, mais le Codex ne donne pas assez de détails sur le moyen de la pratiquer. KELLER préconise l'emploi du sable, RANSON (5) dessèche l'extrait avec du sable dans des capsules d'Hofmeister, en verre très mince, pulvérisables, et il pratique le dosage sur la poudre ainsi obtenue après pulvérisation de la capsule et de l'extrait ; il y a là une difficulté à vaincre, c'est pourquoi il y aurait lieu de fixer une technique précise dans la pharmacopée.

De plus, malgré l'importance de cette préparation, le

(1) LYONS. — Progrès dans les méthodes de dosage des drogues pharmaceutiques. *Journ. Pharm. Chim.* (6), 1909, 29, 582.

(2) PANCHAUD. — Dosage des alcaloïdes dans les drogues. *Journ. Pharm. Chim.* (6), 1904, 19, 213.

(3) LÉGER. — *Loc. cit.*

(4) RANSON. — Contribution à l'étude de la teneur en alcaloïdes des extraits d'Ipéca. *Thèse Doct. Univ. Pharm.*, Lille, 1912, 33.

(5) RANSON. — *Loc. cit.*, 35.

Codex n'indique aucun chiffre de principe actif. D'après RANSON, le chiffre minimum à obtenir pour un extrait sec d'ipéca, serait de 8 p. 100 d'alcaloïdes totaux et il conseille d'abaisser à 10 ou 11 p. 100 le titre des extraits commerciaux donnant un pourcentage plus élevé. LÉGER émet la même opinion et demande de ramener le titre à 8 ou 10 p. 100 par addition d'extrait de Chiendent, s'il y a lieu.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — La question a été complètement étudiée par RANSON (1) qui analyse les extraits d'ipéca préparés par lui-même, c'est-à-dire qui opère dans des conditions strictement identiques et compare ses résultats avec ceux donnés par des extraits commerciaux.

1<sup>o</sup> Extraits d'Ipéca achetés dans le commerce :

| Origine des extraits  | N <sup>o</sup>         | Moyenne<br>des humidités p. 100 |
|-----------------------|------------------------|---------------------------------|
| Paris.....            | Extr. n <sup>o</sup> I | 21,480                          |
| — .....               | — II                   | 23,140                          |
| — .....               | — III                  | 22,432                          |
| Lyon.....             | — IV                   | 23,609                          |
| Dijon.....            | — V                    | 27,161                          |
| Pont-de-l'Arche ..... | — VI                   | 22,995                          |
| Feignies.....         | — VII                  | 27,392                          |
| Paris.....            | — VIII                 | 30,067                          |
| Lille.....            | — IX                   | 24,017                          |
| Dijon.....            | — X                    | 27,007                          |
| Paris.....            | — XI                   | 21,483                          |
| Vienne.....           | — XII                  | 22,556                          |
| Paris.....            | — XIII                 | 26,168                          |
| Melun.....            | — XIV                  | 25,774                          |
| Héricourt.....        | — XV                   | 27,581                          |
| Dijon.....            | — XVI                  | 28,971                          |

Soit, des résultats oscillant de 21,48 à 30,06 p. 100. Or, ainsi que le fait remarquer RANSON, l'extrait d'ipéca

(1) RANSON. — *Loc. cit.*, 35.

est un extrait ferme, c'est-à-dire rangé dans la catégorie perdant 15 à 20 p. 100 de leur poids à 110°.

2° *Extraits d'Ipéca préparés par RANSON et de consistance « pilulaire » :*

| Origine de l'Ipéca      | N°         | Moyenne<br>des humidités<br>p. 100 |
|-------------------------|------------|------------------------------------|
| de Rio.....             | Extr. n° I | 15,466                             |
| — .....                 | — II       | 19,98                              |
| — .....                 | — III      | 29,93                              |
| — sauvage .....         |            | 23,805                             |
| — — .....               |            | 27,595                             |
| des Indes, cultivé..... |            | 22,852                             |
| — .....                 |            | 27,789                             |
| de Minas, cultivé.....  |            | 24,617                             |
| — .....                 |            | 23,849                             |
| de Carthagène.....      |            | 24,582                             |
| — .....                 |            | 26,185                             |

Soit, des écarts allant de 15,46 à 29,93 p. 100. Si on laisse de côté le chiffre le plus faible (15,46), on a des variations allant de 20 à 30 p. 100 et « cela sans que le produit obtenu, même par son aspect extérieur, n'indique une évaporation mal comprise ». RANSON fait remarquer que ces chiffres sont très voisins de ceux donnés pour les extraits commerciaux. De plus, il mentionne que ces résultats semblent prouver que l'origine de la plante n'a aucune influence sur la teneur, puisque avec des échantillons de même provenance, tels ceux de Rio, on obtient des chiffres d'humidité variant de 15,466 à 29,93 p. 100.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'étudier un aussi grand nombre d'extraits d'Ipéca ; nos résultats n'auront pas la même valeur d'ensemble, notons cependant que nos chiffres ont entre eux des écarts beaucoup moins grands que ceux de RANSON.

Voici les résultats de nos essais fournis par des extraits de consistance ferme :

|                     | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|---------------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                     |                           |             | p. 100   | moyenne |
| Extrait A . . . . . | 1,002                     | ferme       | 22,37    | 22,28   |
| — B . . . . .       | 0,967                     | —           | 19,80    |         |
| — C . . . . .       | 0,942                     | —           | 23,93    |         |
| — D . . . . .       | 0,957                     | —           | 22,85    |         |
| — E . . . . .       | 1,041                     | —           | 22,48    |         |

Remarquons d'ailleurs — avec RANSON — que l'extrait d'Ipéca, quoique étant un extrait ferme, ne peut rentrer dans le cadre de la définition du Codex, son humidité étant supérieure à 20 p. 100.

DOSAGE DES CENDRES. — RANSON a pratiqué ce dosage sur tous les extraits mentionnés ci-dessus. Les chiffres indiqués lui ont été fournis par calcination directe de l'extrait. Voici ses résultats (1) :

1<sup>o</sup> *Moyenne des poids de cendres rapportées aux extraits secs des échantillons divers achetés dans le commerce :*

|                 |                   |
|-----------------|-------------------|
| I.— 5,745 p.100 | Origine: Paris    |
| II.— 4,725 —    | — Paris           |
| III.— 5,607 —   | — Paris           |
| IV.— 3,729 —    | — Lyon            |
| V.— 6,518 —     | — Dijon           |
| VI.— 6,039 —    | — Pont-de-l'Arche |
| VII.— 5,900 —   | — Feignies        |

(1) RANSON. — *Loc. cit.*, 48.

|                     |                 |
|---------------------|-----------------|
| VIII.— 5,662 p. 100 | Origine : Paris |
| IX.— 7,335 —        | — Lille         |
| X.— 6,033 —         | — Dijon         |
| XI.— 6,778 —        | — Paris         |
| XII.— 5,170 —       | — Vienne        |
| XIII.— 8,742 —      | — Paris         |
| XIV.— 7,494 —       | — Melun         |
| XV.— 6,600 —        | — Héricourt     |
| XVI.— 6,531 —       | — Dijon.        |

2<sup>e</sup> Cendres p. 100 d'extrait sec des produits préparés  
par RANSON (1).

|                 |                             |
|-----------------|-----------------------------|
| I.— 3,05 p. 100 | Origine : Ipéca de Rio      |
| II.— 4,80 —     | — —                         |
| III.— 5,56 —    | — —                         |
| IV.— 3,43 —     | — — (sauvage)               |
| V.— 4,49 —      | — —                         |
| VI.— 3,99 —     | — Ipéca des Indes (cultivé) |
| VII.— 3,79 —    | — — —                       |
| VIII.— 4,40 —   | — Ipéca de Minas (cultivé)  |
| IX.— 5,13 —     | — — —                       |
| X.— 3,90 —      | — Ipéca de Carthagène       |
| XI.— 4,71 —     | — —                         |

Les cendres ont donc varié de 3,05 à 5,56 pour les Ipécas du Brésil ; de 3,79 à 3,99 pour les Ipécas des Indes ; de 4,40 à 5,13 pour ceux de Minas ; de 3,96 à 4,71 pour les Ipécas de Carthagène. Soit de 3,05 à 5,56 pour les extraits préparés par RANSON et de 3,739 à 8,742 pour les extraits commerciaux.

Devant les résultats complets donnés par RANSON, nous n'avons pratiqué qu'un seul dosage, sur l'extrait A, ayant 22,37 p. 100 d'humidité. Voici les résultats obtenus :

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai.....    | 1,748 |
| — des cendres calcinées.....      | 0,030 |
| — des sels dissous.....           | 0,039 |
| — des cendres totales.....        | 0,089 |
| Cendres p. 100.....               | 5,13  |
| Humidité — .....                  | 22,37 |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 6,60  |

(1) RANSON. — *Loc. cit.*, 67.

Cet échantillon A était un Ipéca du Brésil. Si le chiffre obtenu est légèrement supérieur à celui de RANSON, il est dû à la différence de technique employée pour le dosage.

### Extrait de Colchique.

C'est un extrait ferme, obtenu par lixiviation avec l'alcool à 70° de la poudre de semences de Colchique.

Le Codex indique seulement pour cet extrait une réaction d'identité de la Colchicine, son principe actif, mais ne mentionne aucun dosage de celle-ci. En réalité, il peut s'effectuer, soit volumétriquement, soit gravimétriquement, l'extraction de la Colchicine se faisant uniquement par un solvant neutre : alcool, chloroforme (les alcalis et les acides réagissant sur l'alcaloïde).

Dès 1874, DRAGGENDORF (1) essaie les deux méthodes : l'une, par simple extraction au chloroforme, l'autre, par précipitation au moyen de l'iodure double de Potassium et Mercure.

LYONS (2), lui aussi, emploie les deux procédés ; mais la méthode la plus appréciée est celle de PANCHAUD (3), dont le principe est le suivant : libération de l'alcaloïde par l'ammoniaque, dissolution dans le chloroforme, évaporation, purification du résidu par l'éther de pétrole.

Citons enfin la méthode de GORDIN et PRESCOTT (4), uniquement volumétrique.

Aucun de ces procédés ne semble donner des résultats

(1) DRAGGENDORF. — Die Chemische werthbestimmung einiger stark-wirkender Drogen und der aus ihnen angefertigten Arzneimischungen. St-Pétersbourg, 1874, 126. Trad. J. MOREL, Gand-Paris, 1876, 68.

(2) LYONS. — Simple methods for the assay of Colchicum Corn. *Pharm. Journ.* (4), 1909, 28, 270.

(3) PANCHAUD. — Zur quantativen Bestimmung des Colchicins. *Schweiz. Wochensh. f. Chem. und Pharm.*, 1906, 44, 563.

(4) GORDIN et PRESCOTT. — Abscheidung und Bestimmung von Colchicin *Apothek. Zeit.*, 1900, 15, 521.

bien conformes à la réalité, ce qui explique la prudence du Codex qui préfère n'en pas mentionner.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Bien qu'officiellement cet extrait soit de consistance ferme, tous les échantillons que nous avons examinés étaient de consistance molle, et cependant les chiffres d'humidité trouvés étaient, en général, inférieurs à 20 p. 100, c'est-à-dire dans le cadre de la définition des extraits fermes du Codex.

|                     | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|---------------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                     |                           |             | p. 100   | moyenne |
| Extrait A . . . . . | 0,984                     | mou         | 16,16    | 18,71   |
| — B . . . . .       | 0,948                     | —           | 16,56    |         |
| — C . . . . .       | 0,821                     | —           | 23,32    |         |
| — D . . . . .       | 0,978                     | —           | 18,81    |         |

L'extrait C donne un pourcentage nettement supérieur aux autres, il est vrai que sa consistance était plus molle aussi.

DOSAGE DES CENDRES. — Deux échantillons ont été analysés : les extraits A et B :

|                                        | Extrait A | Extrait B |
|----------------------------------------|-----------|-----------|
| Poids de la prise d'essai . . . . .    | 1,805     | 1,472     |
| — des cendres calcinées . . . . .      | 0,035     | 0,036     |
| — des sels dissous . . . . .           | 0,054     | 0,025     |
| — des cendres totales . . . . .        | 0,089     | 0,061     |
| Cendres p. 100 . . . . .               | 4,91      | 4,14      |
| Humidité — . . . . .                   | 16,16     | 16,56     |
| Cendres p. 100 d'extrait sec . . . . . | 5,85      | 4,96      |

ALLEN et BREWIS (1), pour un extrait à 33,1 p. 100

(1) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*, 172.

d'eau, indiquent une teneur en cendres de 8,59 p. 100, soit 12,84 p. 100 d'extrait sec. Ce chiffre est nettement supérieur à ceux que nous avons trouvés, pour les deux extraits examinés qui ont donné, sensiblement, le même pourcentage voisin de 5 p. 100.

### **Extrait de Chanvre indien.**

C'est un extrait fermé (inscrit à la Pharmacopée dans le supplément de 1926 du Codex), préparé par lixiviation de la poudre de Chanvre indien, avec de l'alcool à 90°.

Le principe actif semble être un aldéhyde phénol : le Cannabinol qui lui donne son action inébrillante. On ne pratique pas son dosage chimique ; on préfère un essai physiologique, comme la Pharmacopée des Etats-Unis le mentionne pour l'extrait fluide (1).

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Comme pour les extraits américains, allemands, belges, on exige, en France, la consistance ferme, alors qu'au Codex de 1884 dans lequel il était déjà inscrit, il était mou, comme d'ailleurs aux Pharmacopées italienne et britannique.

Les chiffres d'humidité donnés par les auteurs sont très variables (1). Pour DULIÈRE (2), il ne doit pas contenir plus de 10 p. 100 d'eau. BRISSEMORET dit qu'il peut atteindre 25 p. 100 (3).

DIETERICH (4) indique des chiffres de 5,93 à 8,90 et 13,60 p. 100; tous s'appliquant à des extraits fermes, puisque telle est la consistance fixée par les Pharmacopées allemande et belge.

(1) WEITZ et DARDANNE. — A propos de l'essai chimique du Chanvre indien et ses préparations. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, **31**, 326.

(2) DULIÈRE. — *Guide pratique du Pharmacien*, 2<sup>e</sup> éd., 1912, Charleroi.

(3) BRISSEMORET. — Nos préparations galéniques, 1908-1909, 108.

(4) DIETERICH. — *Loc. cit.*

ALLEN et BREWIS (1) parlent enfin d'un extrait à 10,5 p. 100 d'eau : ce chiffre devait s'appliquer à un extrait mou.

Tous les échantillons que nous avons étudiés étaient des extraits mous, les chiffres obtenus ont été les suivants :

|                 | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|-----------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                 |                           |             | p. 100   | moyenne |
| Extrait A ..... | 0,990                     | mou         | 14,54    | 11,13   |
| — B .....       | 1,012                     | —           | 18,67    |         |
| — C .....       | 1,012                     | —           | 10,07    |         |
| — C .....       | 1,012                     | —           | 9,89     |         |
| — E .. ...      | 0,819                     | —           | 6,71     |         |
| — E .....       | 0,955                     | —           | 6,91     |         |

A consistance égale, on a donc des chiffres très variables, ce qui semble expliquer les divergences de vue entre les auteurs. Pour ALLEN et BREWIS, en effet, il n'y a aucun rapport entre la teneur en eau et la consistance de l'extrait de Chanvre indien, celle-ci serait presque uniquement fonction de la quantité d'huile qui passe dans l'extrait. Comme le dit BREWIS, pour cet extrait, il y a peu de divergences dans les chiffres d'humidité pour des consistances très différentes (2). En tous cas, il semble difficile, pour cet extrait, de fixer la teneur moyenne d'humidité.

DOSAGE DES CENDRES. — C'est l'extrait E, à 6,80 p. 100 d'eau qui a été dosé :

(1) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*

(2) La dessiccation de cet extrait est longue à obtenir, très probablement parce que la matière huileuse retient les dernières traces d'eau.

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Poids de la prise d'essai.....    | 1,453 |
| — des cendres calcinées.....      | 0,007 |
| — des sels dissous.....           | 0,012 |
| — des cendres totales.....        | 0,019 |
| Cendres p. 100.....               | 1,32  |
| Humidité — .....                  | 6,80  |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 1,61  |

ALLEN et BREWIS (1), pour un extrait à 10,5 p. 100 d'eau, indiquent 0,24 p. 100 de cendres, soit 0,26 p. 100 d'extrait sec.

DIETERICH (2) cite un extrait à 7,54 p. 100 d'humidité qui donne 12,63 p. 100 de cendres, soit 13,65 p. 100 d'extrait sec (c'est d'ailleurs un des chiffres maxima qu'il a obtenus, puisqu'il indique qu'on peut avoir des cendres de 0,26 à 11,32 p. 100 d'extrait) (3).

Par conséquent, de même que pour l'humidité, il est difficile de tirer du chiffre de cendres un renseignement précis.

(1) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*, 172.

(2) DIETERICH. — *Loc. cit.*, 246.

(3) DIETERICH. — D'après WEITZ et DARDANNE. *Loc. cit.*

## CHAPITRE III.

### Extraits hydro-alcooliques.

#### Extrait de Douce-Amère.

C'est un extrait mou, préparé par lixiviation à l'eau et repris par l'alcool à 90°, avec de la poudre grossière de tige de douce-amère.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Sur les 5 extraits examinés, 2 seulement avaient la consistance molle prescrite.

L'extrait F est un extrait aqueux, sans reprise à l'alcool. Nous l'indiquons à titre de renseignement, puisqu'il ne peut être comparé aux autres.

|                 | Poids de la<br>prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|-----------------|------------------------------|-------------|----------|---------|
|                 |                              |             | p. 100.  | moyenne |
| Extrait A ..... | 0,945                        | mou         | 18,41    | 20,19   |
| — D .....       | 1,119                        | —           | 21,98    |         |
| Extrait B ..... | 0,992                        | très mou    | 23,56    | 24,81   |
| — C .....       | 1,048                        | —           | 27,86    |         |
| — E .....       | 1,037                        | —           | 23,04    |         |
| Extrait F ..... | 1,093                        | ferme       | 13,72    | 13,72   |
| (aqueux)        |                              |             |          |         |

**DOSAGE DES CENDRES.** — A titre d'indication, nous avons dosé les cendres des extraits A et F, de même origine, afin de voir si la différence de préparation pouvait influencer la valeur du chiffre des cendres :

|                                   | Extrait A | Extrait F |
|-----------------------------------|-----------|-----------|
| Poids de la prise d'essai.....    | 1,616     | 1,809     |
| — des cendres calcinées.....      | 0,056     | 0,081     |
| — des sels dissous.....           | 0,167     | 0,369     |
| — des cendres totales.....        | 0,223     | 0,450     |
| Cendres p. 100.....               | 13,80     | 24,87     |
| Humidité — .....                  | 18,41     | 13,72     |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 16,93     | 28,82     |

### Extrait d'Ergot de Seigle.

C'est un extrait mou, préparé par lixiviation à l'eau et reprise par l'alcool à 95°, avec l' « ergot de seigle, broyé au moulin ».

Au Codex de 1908, nous ne trouvons pas de dosage du principe actif de cet extrait et l'on comprend cette prudence, car on ne sait pas encore exactement quels sont les principes physiologiquement actifs de la drogue.

Pour les uns, les alcaloïdes et en particulier l'ergotinine ont seuls une action biologique. Mais, GORIS et LIOT (1) font remarquer que l'ergotine, physiologiquement très active, contient en réalité peu d'alcaloïde ; à leur avis, les bases aminées entrent pour une part importante dans l'action de l'extrait d'Ergot.

Pour l'analyse de cet extrait, certains auteurs proposent d'isoler les alcaloïdes. On peut y arriver par précipitation à l'état de picrate, mais cette méthode a l'inconvénient de précipiter aussi les sels d'ammonium et de potassium. FROMME (2) applique la méthode générale

(1) GORIS et LIOT.— Sur une méthode d'appréciation de la valeur thérapeutique de l'extrait d'Ergot. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, **31**, 379.

(2) FROMME.— Ergo'in. *Geschäfts Bericht, von Caesar et Loretz*, 1902, 14.

d'extraction d'alcaloïde par l'éther en présence de magnésie et purification à l'état de chlorhydrate. Mais d'après GORIS et LIOT la quantité d'alcaloïde extraite dans l'extrait est infime. La précipitation de ceux-ci par l'acide silicotungstique en milieu lactique (1), après extraction à l'éther-chloroforme, en présence de carbonate de soude, donne des chiffres dérisoires.

GORIS et LIOT proposent alors un dosage des bases aminées, lesquelles sont précipitées par l'acide silicotungstique, après extraction à l'acétone.

Ce dosage n'aurait une valeur réelle que si l'on pouvait rapporter le poids du précipité à l'une de ces bases (choline ? histamine ?) prise comme unité standard. Cela ne semble pas possible, car, physiologiquement, elles ont pour la plupart des actions antagonistes et c'est pourquoi on a reconnu la nécessité d'un essai biologique, malgré la difficulté qu'il présente.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — Tous les extraits étudiés, sauf l'extrait B avaient la consistance molle prescrite.

|                 | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|-----------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                 |                           |             | p. 100   | moyenne |
| Extrait A ..... | 1,061                     | mou         | 18,94    | 20,91   |
| — C .....       | 0,964                     | —           | 22,51    |         |
| — D .....       | 1,117                     | —           | 21,21    |         |
| — E .....       | 0,840                     | —           | 22,14    |         |
| Extrait B ..... | 0,945                     | très mou    | 29,56    | 29,56   |

DIETERICH (2) cite les chiffres d'humidité suivants : 20,65. 21,70. 21,88. 23,30.

(1) GORIS et LIOT. — *Loc. cit.*

(1) DIETERICH, — *Loc. cit.*, 248 et 249.

ALLEN et BREWIS (1) parlent d'un extrait à 22,5 p. 100 d'eau.

Tous ces chiffres, on le voit, sont du même ordre et (sauf l'extrait A) sont compris entre 20 et 25 p. 100.

DOSAGE DES CENDRES. — Deux extraits ont été dosés : A et E, à 18,94 et 22,14 p. 100 d'eau.

|                                   | Extrait A | Extrait E |
|-----------------------------------|-----------|-----------|
| Poids de la prise d'essai.....    | 1,728     | 2,384     |
| — des cendres calcinées.....      | 0,032     | 0,101     |
| — des sels dissous.....           | 0,124     | 0,256     |
| — des cendres totales.....        | 0,156     | 0,357     |
| Cendres p. 100.....               | 9,02      | 14,98     |
| Humidité — .....                  | 18,94     | 22,14     |
| Cendres p. 100 d'extrait sec..... | 11,12     | 19,23     |

DIETERICH, pour les extraits cités et pour 3 extraits secs, donne les pourcentages suivants, que nous rapportons à l'extrait sec :

|        | Humidité<br>p. 100 | Cendres<br>p. 100 | Cendres p. 100<br>d'extrait sec |
|--------|--------------------|-------------------|---------------------------------|
| 1..... | 21,70              | 10,97             | 14,01                           |
| 2..... | 21,88              | 10,78             | 13,79                           |
| 3..... | 20,65              | 9,95              | 12,53                           |
| 4..... | 23,30              | 10,05             | 13,23                           |
| 5..... | 7,90               | 7,70              | 8,57                            |
| 6..... | 8,95               | 7,50              | 8,23                            |
| 7..... | 8,69               | 6,93              | 7,58                            |

ALLEN et BREWIS, pour leur extrait à 22,50 p. 100 d'eau, indiquent 14,5 p. 100 de cendres, soit 18,77 p. 100 d'extrait sec.

On voit que les chiffres obtenus sont assez divergents puisque les pourcentages de cendres sont compris entre 7 et 20. Il est vrai que nous ne savons pas exactement comment furent préparés ces extraits.

(1) ALLEN et BREWIS. — *Loc. cit.*, 172.

### Extrait de Ciguë.

L'extrait de Ciguë est un extrait ferme, préparé par double digestion des semences de Ciguë dans l'alcool à 70° et reprise par l'eau.

Il renferme de la conine et les bases voisines : méthylconine et conicéine non oxygénées, et les alcaloïdes oxygénés : conhydrine et pseudo-conhydrine.

Les premières de ces bases étant volatiles, on n'a pu employer, pour leur dosage, les méthodes généralement suivies pour les alcaloïdes. Une difficulté en effet existe dans le dosage, par suite de la présence de sels ammoniacaux, qui donnent à la distillation une certaine quantité d'ammoniac qui peut être une cause d'erreur ; l'ammoniac, est en effet entraîné si l'on cherche à distiller les bases volatiles et inversement ces alcaloïdes sont volatilisés si l'on cherche à les séparer de l'ammoniac par évaporation, lorsqu'on extrait l'ensemble des principes basiques.

Nombreuses sont les méthodes de dosage, les unes volumétriques, les autres gravimétriques.

Dans les méthodes volumétriques, on déplace l'alcaloïde par un alcali et on isole la conine par distillation, elle est ensuite dosée acidimétriquement. Tel est le principe des procédés de DIETERICH (1), PARTHEIL (2), KREMEL (3), BECKURTS (4), SCHWEISSINGER et SARNOW (5), GORDIN (6),

(1) DIETERICH. — Der Alkaloidgehalt der narcotischen extracte. *Pharm. Centralh.*, 1887 **28**, 21.

(2) PARTHEIL. — Ueber die Bestimmung der alkaloid in Narkotischen Extracten. *Pharm. Centralh.*, 1892, **33**, 524.

(3) KREMEL. — Notizen zur Prüfung der Arzneimittel. *Pharm. Post.*, 1887, **20**, 521.

(4) BECKURTS. — Zur alkaloid bestimmung in chlorophyllhaltigen extracten. *Pharm. Centralh.*, 1889, **30**, 577.

(5) SCHWEISSINGER et SARNOW. — Ueber eine einfache Methode zur bestimmung der Alkaloid in narcotischen Extracten. *Pharm. Centralh.*, 1890, **31**, 771.

(6) GORDIN. — Assay of Conium seed or leaves. *Am. Journ. Pharm.*, 1901, **73**, 217.

qui se différencient, soit par la nature de l'acide ou de l'alcali, soit par leur méthode particulière de purification.

Dans d'autres procédés, on pratique l'extraction directe des alcaloïdes à l'état de sels solubles dans l'eau en traitant d'abord la préparation de Ciguë par une solution acide puis par déplacement par un alcali.

Ainsi opèrent LOSCH (1), VAN ITALLIE (2) et RANWEZ (3).

Les procédés gravimétriques sont plus nombreux encore : soit qu'on ait cherché à peser la Conine à l'état de sel, soit qu'on ait voulu précipiter l'alcaloïde en une combinaison stable.

Citons, pour le premier cas : HAGER (4) et le procédé des Pharmacopées mexicaine (1925) et américaine (1905), dans lequel on pèse la Conine à l'état de chlorhydrate.

Pour le deuxième cas : JAVILLIER (5) et THOMS (6), qui réalisent la précipitation de l'alcaloïde par l'acide silicotungstique ou le réactif de DRAGGENDORF.

Ces dernières méthodes permettant l'élimination facile de l'ammoniaque paraissent vraiment pratiques. Elles présentent cependant de graves inconvénients, la précipitation étant réalisée dans un milieu complexe tel que l'est une solution aqueuse d'extrait.

JANOT et FAVRE (7) obvient à ces inconvénients par la

(1) LOSCH.— Zur quantitative Bestimmung von Alkaloïden in den Pflanzen. *Pharm. Zeit. f. Russl.*, 1897, **18**, 545.

(2) VAN ITALLIE.— Bestimmung der Alkaloïdgehaltes in Extract Hyoscyami. *Neder. Tijdschr. u. Pharm. Chem. en toxicol.*, 1889, 6.

(3) RANWEZ.— Notes sur le dosage des alcaloïdes dans les médicaments galéniques à base d'Aconit, Belladone, Jusquiame, Stramoine, Ciguë. *Journ. Pharm. Chim.*, (5), 1893, **28**, 213.

(4) HAGER.— Wägung des Anilins, Conins, Nicotins, als Hydrochlorate. *Pharm. Centralh.*, 1871, **12**, 378.

(5) JAVILLIER.— Sur les silicotungstates de Conicine, Spartéine et d'Atropine. *Bull. Sc. Pharm.*, 1910, **17**, 315.

(6) THOMS.— Die Werwendung der Kaliumwismutjodidlösung zur Bestimmung von alkaloiden. *Ber der Deutsch. Pharm. Gesellschaft*, 1905, **15**, 85.

(7) JANOT et FAVRE (a). — Application du réactif iodobismuthique au

technique suivante : déplacement de l'alcaloïde par la soude, extraction par l'éther, précipitation par le réactif iodobismuthique en milieu bien déterminé, puis, décomposition du précipité par la soude et séparation des bases solubles par distillation et dosage acidimétrique.

Les résultats paraissent satisfaisants, il est cependant à noter qu'à l'aide de cette méthode, on dose non seulement la conine mais encore les autres bases volatiles non oxygénées de la Ciguë : N. méthylconine, conicéine, et non les alcaloïdes oxygénés.

D'autre part, ces auteurs ont montré qu'il n'y a pas un parallélisme rigoureux entre le dosage chimique et physiologique, les préparations de Ciguë étant plus toxiques pour le Cobaye que les alcaloïdes (évalués en Conine) qui sont contenus dans ces préparations : ceci est sans doute dû à l'action de la Conicéine. JANOT et FAVRE ont en outre constaté, que la seule préparation de Ciguë donnant des résultats constants, est l'extrait hydro-alcoolique de semences, c'est à-dire celui du Codex. Ils proposent de fixer à 2,5 p. 100 la quantité d'alcaloïdes totaux volatils, exprimée en Conine, les extraits commerciaux variant de 1,8 à 5,8 p. 100.

Comme ils le font remarquer, si, laissant de côté pour l'instant l'action physiologique, l'extrait de Ciguë avait un titre alcaloïdique bien établi, il donnerait toute garantie et « ramènerait l'attention sur un produit qui n'a été délaissé qu'en raison de l'inconstance de son action ».

Pour arriver à un résultat, c'est non seulement le titre qu'il faudrait fixer, mais aussi la teneur en eau; car, si en réalité, la consistance « officielle » est la consistance ferme, en pratique, on trouve, dans le commerce, des

dosage des préparations galéniques de Ciguë. Contrôle physiologique sur le Cobaye. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, **36**, 529.

(a) FAVRE. — Sur les dosages chimiques et physiologiques des Préparations de Ciguë. *Thèse Doct. Univ. Pharm.*, Paris, 1929.

produits d'aspect très dissemblable et se présentant, le plus souvent, sous forme d'extraits mous.

DOSAGE DE L'HUMIDITÉ. — FRICOTEL (1), pour des extraits mous de semences, donne les chiffres d'humidité suivants :

Extraits préparés par lui-même : de 23,11 à 23,8 p. 100.

Extraits commerciaux : de 20 à 24,5 p. 100.

JANOT et FAVRE ont aussi effectué ce dosage. Les chiffres qu'ils indiquent sont les suivants :

10-12,5-16-19-21-26 p. 100, soit de 10 à 26 p. 100.

Il est naturel qu'avec de telles variations, la consistance de tous les extraits ne soit guère comparable.

Ceux que nous avons nous-même étudiés étaient tous mous ou très mous, un seul avait la consistance ferme. Voici nos résultats :

|                     | Poids de la prise d'essai | Consistance | Humidité |         |
|---------------------|---------------------------|-------------|----------|---------|
|                     |                           |             | p. 100   | moyenne |
| Extrait D . . . . . | 0,947                     | ferme       | 18,20    | 18,20   |
| Extrait B . . . . . | 0,998                     | mou         | 21,94    | 21,22   |
| — E . . . . .       | 1,097                     | —           | 20,51    |         |
| Extrait A . . . . . | 1,050                     | très mou    | 23,14    | 23,82   |
| — C . . . . .       | 1,055                     | —           | 24,50    |         |

Remarquons que FRICOTEL, pour les produits fabriqués par lui-même, obtient des chiffres en humidité très voisins et conformes à ceux trouvés pour nos extraits mous. Il est donc possible, au point de vue industriel, d'obtenir des

(1) FRICOTEL. — *Loc. cit.*, 92.

extraits mous presque identiques comme consistance et pourcentage en eau.

De plus, FRICOTEL (1), étudiant la conservation de cet extrait en vase ouvert et fermé, montre, qu'avec le temps, il n'y a qu'une très légère variation due à une minime perte en eau.

Extrait conservé en vase fermé.

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| 1 <sup>er</sup> mois ..... | 23,58 |
| 2 <sup>e</sup> — .....     | 23,51 |
| 3 <sup>e</sup> — .....     | 23,47 |
| 4 <sup>e</sup> — .....     | 23,46 |
| 5 <sup>e</sup> — .....     | 23,37 |
| 6 <sup>e</sup> — .....     | 23,27 |
| 7 <sup>e</sup> — .....     | 23,21 |
| 8 <sup>e</sup> — .....     | 23,18 |

Extrait conservé en vase ouvert.

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| 1 <sup>er</sup> mois ..... | 23,58 |
| 2 <sup>e</sup> — .....     | 23,47 |
| 3 <sup>e</sup> — .....     | 23,42 |
| 4 <sup>e</sup> — .....     | 23,37 |
| 5 <sup>e</sup> — .....     | 23,36 |
| 6 <sup>e</sup> — .....     | 23,17 |
| 7 <sup>e</sup> — .....     | 23,11 |
| 8 <sup>e</sup> — .....     | 22,90 |

DOSAGE DES CENDRES. — Dans les échantillons A et C, de consistance très molle, nous avons dosé les cendres. Les résultats obtenus sont les suivants :

|                                  | Ext. C | Ext. C   | Ext. A |
|----------------------------------|--------|----------|--------|
| Poids de la prise d'essai.....   | 2,404  | et 2,696 | 2,076  |
| — des cendres calcinées....      | 0,404  | 0,105    | 0,038  |
| — des sels dissous.....          |        | 0,553    | 0,112  |
| — des cendres totales.....       | 0,404  | 0,658    | 0,150  |
| Cendres p. 100 .....             | 16,8   | 24,40    | 7,24   |
| Humidité — .....                 | 24,50  | 24,50    | 23,14  |
| Cendres p. 100 d'extrait sec.... | 22,26  | 32,31    | 9,38   |

(1) FRICOTEL. — *Loc. cit.*, 143.

L'extrait B a, en outre, donné 18,61 de cendres p. 100 d'extrait sec.

Comme on le voit, pour cet extrait alcoolique, le pourcentage obtenu peut être très variable : de 32,31 p. 100 (le chiffre de 22,78 p. 100 étant donné par calcination directe) à 9,38 p. 100 ; ces grandes variations semblent provenir de l'emploi de technique différente dans la préparation.

DIETERICH (1) cite un extrait sec de Ciguë à 7,70 p. 100 d'eau et 14,57 p. 100 de cendres, ce qui donne 15,78 p. 100 de cendres pour l'extrait sec. Ce chiffre s'applique-t-il aussi à un extrait hydroalcoolique de semences ? L'auteur ne donne aucun renseignement quant à la provenance et à la préparation de ce produit.

(1) DIETERICH. — *Loc. cit.*, 247.

---



## CONCLUSIONS.

---

Les résultats de nos nombreuses analyses peuvent être résumés dans le tableau suivant. Les chiffres qui y sont portés, représentent des moyennes de différents dosages effectués sur des extraits que l'on trouve actuellement dans le commerce.

Nous voyons, que pour les extraits de « *consistance pilulaire* », la moyenne de l'humidité est de 16 p. 100 pour des chiffres extrêmes de 19,57 et 12,17 p. 100.

Pour les *extraits fermes*, la moyenne serait de 18,82 p. 100.

De plus, on constate que les extraits alcooliques sont généralement plus riches en eau que les extraits aqueux. C'est ainsi que :

5 extraits aqueux donnent une moyenne de 17,83 p. 100, avec les chiffres extrêmes de 16,09 et 19,76 p. 100 ;

4 extraits alcooliques donnent une moyenne de 20,44 p. 100, avec les chiffres extrêmes de 16,73 et 23,93 p. 100 ;

1 extrait hydro-alcoolique donne une moyenne de 18,20 p. 100.

La moyenne générale, pour tous les extraits fermes, serait de 18,82 p. 100.

Les extraits de consistance *molle* auraient une moyenne un peu plus élevée : 20,66 p. 100.

Les extraits aqueux ou alcooliques présentent sensiblement le même taux d'humidité : 20,79 p. 100 pour les 8

| Nom de l'extrait                  | Consistance des extraits |       |       |               | Cendres p. 100 |                |
|-----------------------------------|--------------------------|-------|-------|---------------|----------------|----------------|
|                                   | pilu-<br>laire           | ferme | molle | très<br>molle | d'extrait sec  |                |
| <b>Extraits aqueux</b>            |                          |       |       |               |                |                |
| Chiendent.....                    |                          | 17,86 | 23,69 |               | 16,52          |                |
| Gentiane.....                     |                          |       | 13,84 | 20,22         | 2,23           |                |
| Quinquina rouge.....              |                          | 17,99 | 21,96 |               | 7,92           |                |
| Réglisse.....                     |                          | 19,76 | 23,86 | 30,85         | 10,74          |                |
| Rhubarbe.....                     |                          | 17,48 | 23,07 |               | 10,44          |                |
| Quassia.....                      |                          |       | 20,27 | 28,03         | 21,53          |                |
| Opium.....                        |                          | 16,09 |       |               | 5,66           |                |
| Pissenlit.....                    |                          |       | 19,43 | 27,77         | 8,21           |                |
| Maïs.....                         |                          |       | 20,54 | 28,18         | 38,63          |                |
| <b>Extraits alcooliques</b>       |                          |       |       |               |                |                |
| Valériane.....                    |                          |       | 23,16 |               | 10,12          |                |
| Hamamelis.....                    |                          |       | 18,73 |               | 13,47          |                |
| Hydrastis.....                    | 49,67                    | 21,41 | 22,37 |               | 5,98           |                |
| Salsepareille.....                |                          |       | 23,86 |               | 14,63          |                |
| Scille.....                       |                          |       | 21,30 | 28,11         | 3,88<br>2,38   | 3,13           |
| Aconit.....                       |                          |       | 22,53 |               |                | 10,85          |
| Digitale.....                     |                          | 15,89 |       |               | 12,20          |                |
| Kola.....                         | 46,23                    |       | 21,56 | 28,42         | 9,71<br>5,02   | 7,36           |
| Cascara.....                      | 12,17                    | 16,91 | 21,07 |               |                | 2,20           |
| Belladone.....                    |                          |       | 16,31 | 23,04         | 38,89<br>23,72 |                |
| Jusquiame.....                    |                          |       | 18,86 |               | 23,02<br>28,39 |                |
| Stramoine.....                    |                          |       | 21,29 |               | 30,04          |                |
| Ipéca.....                        |                          | 22,28 |       |               |                | 6,60           |
| Colechique.....                   |                          |       | 18,71 |               | 4,96<br>5,85   | 5,40           |
| Chanvre indien.....               |                          |       | 11,13 |               |                | 1,61           |
| <b>Extraits hydro-alcooliques</b> |                          |       |       |               |                |                |
| Douce-amère.....                  |                          |       | 20,19 | 24,81         | Aq.<br>11. al. | 28,82<br>16,93 |
| Ergot de Seigle.....              |                          |       | 20,91 | 29,56         | 41,12<br>19,23 | 15,17          |
| Ciguë.....                        |                          | 18,20 | 21,22 | 23,82         | 9,38<br>32,31  |                |

extraits aqueux examinés et 20,42 p. 100 pour le groupe des 13 extraits alcooliques (l'extrait de Chanvre indien n'intervenant pas dans le calcul du pourcentage). Les 3 extraits hydro-alcooliques fournissent une moyenne de 20,77 p. 100.

La consistance *très molle* semble résulter de l'absorption d'humidité par les extraits au cours de leur conservation. Dans ces extraits, la proportion d'eau est considérable :

|                                             |     |         |
|---------------------------------------------|-----|---------|
| 5 extraits aqueux donnent une moyenne de... | 27  | p. 100  |
| 3 — alcooliques —                           | ... | 26,42 — |
| 3 — hydro-alcooliques —                     | ... | 26,66 — |

Il ne semble donc pas y avoir de rapport entre la teneur en eau de l'extrait et la nature du solvant employé pour la préparation. Il apparaît même que les extraits alcooliques sont plus riches en eau que les extraits aqueux.

Nous constatons également qu'il est difficile d'assigner à un groupe d'extraits de consistance déterminée une teneur moyenne en humidité, certains extraits fermes, comme l'extrait d'Hydrastis et d'Ipéca, étant plus riches en eau que de nombreux extraits mous, alcooliques ou aqueux.

Toutefois, pour les extraits fermes, il semble bien que l'on pourrait adopter le chiffre de 15 à 20 p. 100 indiqué par le Codex, il faudrait cependant admettre une tolérance de 10 p. 100, car, si sur 13 extraits examinés, fermes ou pilulaires, nous en avons trouvé 10 répondant à ces conditions, deux d'entre eux (Ipécas, Hydrastis) ont une teneur supérieure à 20 p. 100, et l'on serait tenté d'incriminer le fabricant, d'avoir voulu, étant donné le prix des matériaux, augmenter son rendement.

Les extraits de consistance molle renferment de 20 à 25 p. 100 d'eau ; toutefois, sur les 24 extraits examinés, 8 ont un chiffre inférieur à 20 p. 100 ; celui d'un extrait de Gentiane descend même au-dessous de 15, comme d'ailleurs celui du Chanvre indien, de préparation toute particulière.

Les extraits de consistance très molle contiennent de 25 à 30 p. 100 d'eau.

Les indications générales sur la teneur en eau ne peuvent donc pas s'appliquer à tous les extraits d'un même groupe et l'on comprend que la Pharmacopée belge préfère indiquer, pour chaque extrait, le pourcentage d'humidité. Cette manière de voir serait surtout judicieuse pour des extraits d'un prix élevé, comme l'*Hydrastis* et l'*Ipéca*.

La teneur en eau et, par suite, la consistance des extraits, semble être en relation assez étroite avec la quantité de cendres, c'est-à-dire de sels minéraux contenus dans ces extraits. Ceux qui sont très hygrométriques, comme : *Belladone*, *Ciguë*, bien qu'étant des extraits alcooliques, sont riches en cendres. Les chiffres de cendres solubles et insolubles que nous avons obtenus sont alors supérieurs à 20 p. 100 et atteignent même parfois 30 p. 100. Ces extraits préparés suivant les indications du Codex ne tardent pas à absorber l'humidité, et ceux de *Ciguë*, *Belladone* et *Jusquiame* que nous avons eus qui répondaient aux conditions exigées par le Codex — et ils étaient peu nombreux — venaient d'être préparés.

La teneur en cendres des extraits est excessivement variable. On ne peut, sur ce point, donner d'indications générales. Il faudrait, pour chaque extrait, indiquer la teneur en cendres, et c'est pourquoi nous avons tenu à faire de nombreux dosages.

Pour remédier à tous les inconvénients que présentent les extraits, et principalement à leurs variations d'humidité, altération, manipulation difficile, on a proposé de les remplacer par des extraits secs.

Théoriquement, il est incontestable que ce serait la meilleure solution : les extraits auraient une teneur en eau très faible, variant de 2 à 5 p. 100 et toujours très voisine ; leur conservation serait indéfinie et, de plus, on pourrait les manipuler à la façon d'une poudre.

Déjà le Codex de 1908 a recommandé la forme « extrait sec » pour la Noix vomique, l'Evonymus, le Quinquina jaune, le Ratanhia. On pourrait facilement l'obtenir pour l'Opium.

Pratiquement, l'obtention d'extrait sec rencontre beaucoup de difficultés, il ne faut pas se le dissimuler.

L'extrait sec reste rarement en cet état en flacons. Après 8 ou 10 manipulations, il absorbe l'humidité de l'air (variable suivant les pays) et se prend en masse. A partir de ce moment, il devient moins maniable qu'un extrait ferme ou mou. L'extrait de Noix vomique du Codex 1908 en est un bel exemple.

On pourrait évidemment le conserver dans des flacons munis de bouchons creux contenant de la Chaux, comme cela se fait pour certains extraits ou produits physiologiques, très hygroscopiques, mais ces flacons ne sont pas sans présenter des inconvénients.

Des essais dans cette voie pourraient rendre de grands services et faciliter la solution de cette question qui intéresse tous les praticiens.

GRANVAL (1) fait remarquer, avec juste raison, que les extraits secs préparés dans le vide se conservent très bien sans grande précaution.

ALTAN (2) et FRICOTEL (3) préfèrent la préparation dans le vide et à une température de 65-70°, prétextant que dans ces conditions les extraits n'absorbent plus l'humidité alors que ceux préparés dans le vide seulement sont encore hygroscopiques.

Un inconvénient des extraits secs consisterait dans la difficulté d'empêcher les altérations du principe actif, aux températures auxquelles un extrait doit être porté pour

(1) GRANVAL. — D'après le Rapport sur les Extraits, fait à la Société de Ph. de Paris en vue de la revision du Codex. *Journ. Pharm. Chim.* (3), 1863, 44, 422.

(2) ALTAN. — D'après FRICOTEL. *Loc. cit.*, 153 et suiv.

(3) FRICOTEL. — *Loc. cit.*, 153 et suiv.

être desséché. Les alcaloïdes tels que l'Hyoscyamine, la Cocaïne, l'Aconitine, qui possèdent des éthers-sels dans leur formule, sont facilement hydrolysables et même susceptibles de s'isomériser au cours de cette dernière manipulation.

Là encore, il y aurait également de nombreux essais à faire pour fixer les conditions d'évaporation.

Enfin, on a proposé d'ajouter aux extraits une poudre inerte pour leur donner une consistance pulvérulente. Ce serait le principe des extraits « unitaires » dits « étalons » de GOLAZ (1) et WATTIEZ (2).

Le Codex de 1908 a adopté le sucre de lait pour la Noix vomique et l'Evonymus.

D'autres auteurs ont préconisé le ~~Sulfate~~<sup>Phosphate</sup> acide de soude (2), la poudre de Réglisse (3), la Magnésie hydratée (Pharmacopée mexicaine), la dextrine.

Le choix de cette substance dite « inerte » est assez délicat, et il ne semble pas que les produits indiqués plus haut correspondent à tous les desiderata. Le sucre de lait qui est en apparence inerte, et qui conviendrait peut-être le mieux, ne peut être ajouté à l'extrait d'Opium, puisqu'il entrave le dosage de la Morphine (2),

Pour les extraits titrés, il faudrait, tout d'abord, se mettre bien d'accord sur les teneurs en principes actifs à exiger pour chaque extrait: or, il ne semble pas que sur ce point l'accord soit facile.

Nous voyons, par exemple, GOLAZ demander un extrait sec unitaire de Belladone titrant 1 p. 100 d'alcaloïde, et un extrait unitaire d'Ipéca à 2 p. 100. Or, dans la pratique, ces extraits titrent 2, 3 et 4 fois plus.

(1) GOLAZ. — Extraits unitaires dits « étalons ». *Bull. Sc. Pharm.*, 1926, **33**, 301.

(2) WATTIEZ. — Extraits unitaires dits « étalons ». *Journ. Pharm. de Belgique*, 1926, **8**, 291 et suiv.

(3) VIELGUTH et NENTWICH. — On the most correct methods for preparing extracts *Am. Journ. Pharm.*, 1859, **31**, 233.

La posologie de ces médicaments serait complètement à modifier, ce qui amènerait une grande perturbation dans les habitudes du médecin, dont la mémoire est déjà surchargée par une posologie très variée et ne pourrait que l'inciter à abandonner de plus en plus les préparations galéniques.

Nous croyons que l'obtention des extraits secs présenterait de grands avantages pour la pratique pharmaceutique, mais de nombreux points sont encore à élucider avant d'arriver à une solution définitive de la question.

Le dosage de l'humidité et des cendres des extraits du Codex 1908 que nous apportons aujourd'hui, ne constitue qu'une toute petite partie de ces faits nécessaires pour aborder la question des extraits secs.

Vu, bon à imprimer :

*Le Président de la Thèse,*

GORIS.

Vu :

*Le Doyen de la Faculté,*

M. RADAIS.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

S. CHARLÉTY.

---



## BIBLIOGRAPHIE.

---

- ALLEN et BREWIS. — The moisture and ash contents of Medicinal Extracts. *Pharm. Journ.* (4), 1911, **33**, 172.
- ALTAN. — Contribution à l'étude de quelques extraits narcotiques, 17.
- ASCHOFF. — Extraits des Archives de la Société des Pharmaciens de l'Allemagne septentrionale, d'après le *Journ. Pharm. Chim.* (2), 1823, **9**, 377.
- ASTRUC. — Traité de Pharmacie Galénique, 2<sup>e</sup> édition, 1928.
- AUENMÜLLEB. — Zusammenstellung der resultate der bischer im Berner Pharmazeutischen Institut ausgeführten. Arbeiten zur Feststellung der besten Bestimmungsmethoden der Wirk samen Bestandteile der Drogen und der daraus dargestellten Präparate. *Schw. Apoth. Zeit.*, 1920, **58**, 433.
- BECKURTS. — Zur Alkaloïdbestimmung in chlorophyllhaltigen Extrakten. *Pharm. Centralh.*, 1889, **30**, 577.
- BECKURTS et SCHRAUF. — Ein Beitrag zur Bestimmung des Morphins in Opium. *Pharm. Centralh.*, 1887, **28**, 171 et 183.
- BÉRTRAND (G.). — Sur l'emploi de l'acide silico tungstique comme réactif des alcaloïdes. *Bull. Soc. Chim.* (3), 1899, **24**, 434.
- BÉUTTNER. — Wertbestimmung von Extractum Hydrastis fluidum. *Schweiz. Wochens. f. Chem. und Pharm.*, 1903, **41**, 242.
- BOULANGER. — L'extrait de Kola. *Bull. Sc. Pharm.*, 1910, **17**, 639-645.
- BOURGAIN. — Traité de Pharmacie galénique, 1880.
- BOUVET. — Sur l'extrait ferme de Kola du Codex. *Bull. Sc. Pharm.*, 1917, **24**, 295.
- BRISSEMORET. — Nos préparations galéniques, 1908-1909, 108, v. article WEITZ et DARDANNÉ. *Bull. Sc. Pharm.* 1924, **31**, 326.
- BRUNET. — Contribution à l'étude des extraits de Solanées du Codex. *Thèse Pharm.* Toulouse, 1904.

- BRUNNER et LEINS. — Sur la séparation et la détermination quantitative de la Caféine et de la Théobromine. *Schweiz. Wochenf. Chem. und Pharm.*, 1898, **36**, 301.
- CAESAR et LORETZ. — Tubera aconit. *Geschäfts Bericht.*, Sept. 1905, 101 et 102.
- CANNEPIN et VAN EIJK. — Etude sur le titrage de la Morphine dans l'Opium *Union Pharm.*, 1893, 185 et 201.
- CHAUVENET (Dr.). — Essai sur la valeur thérapeutique de l'extrait physiologique de Digitale. 1912, Paris, Thibault.
- COLLARD. — L'Opium et les préparations opiacées dans les différentes Pharmacopées. *Thèse Doct. Univ. Pharm.*, Montpellier, 1913.
- DANCKWORTT. — Extractum belladonae und hyoscyami. *Arch. der Pharm.*, 1911, **249**, 247.
- DEBOURDEAUX. — Sur l'extrait d'Opium. Sa préparation. *Journ. Pharm. Chim.*, (7), 1912, **6**, 542.
- DEJEAN. — Etude pharmacochimique comparée sur la Digitale sauvage, la Digitale cultivée et les digitalines. *Thèse Pharm.*, Montpellier, 1908.
- DE MYTTENAERE. — *Bull. Acad. Roy. Méd. belg.* (4), 1902, **16**, 69.
- DIETERICH. — Der Alkaloidgehalt der narcotischen Extracte. *Pharm. Centralh.*, 1887, **28**, 21.
- DIETERICH. — Zur Westhbestimmung der narcotischen Extracte. *Pharm. Zeit.*, 1889, **34**, 98.
- DIETERICH. — Extracta Spissa et Sicca. *Helpfenberger Annalen.* 1897, 246.
- DOHME. — The assay of aconite. *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 1921, **10**, 428.
- DRAGGENDORF. — Die Chesmiche Werthbestimmung einiger stark-wilkender Drogen (und der aus ihnen angefertigten Arzneimischungen Saint-Petersbourg 1874, Trad. J. MOREL Gand, Paris, 1876, 68.
- DRAGGENDORF, d'après GUNTHER. — *Loc. cit.*
- DUBREUIL. — Sur les principaux dosages des alcaloïdes totaux du Quinquina. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, **36**, 20
- DULIÈRE. — Guide pratique du Pharmacien. Charleroi, 2<sup>e</sup> édition, 1912.
- ECALLE. — Dosage de l'aconitine dans les préparations à base d'Aconit. *Journ. Pharm. Chim.* (6), 1901, **14**, 97-102.
- ECALLE. — Dosage de la Digitaline dans les préparations officielles de digitale et de digitaline. *Journ. Pharm. Chim.* (6), 1903, **17**, 228.

- FAVRE. — Sur les dosages chimiques et physiologiques des préparations de Ciguë. *Thèse Doct. Univ. Pharm.*, Paris, 1929.
- FRICOTEL. — Sur la variation du titre alcaloïdique dans quelques extraits. *Thèse Pharm.*, Nancy, 1908.
- FROMME. — Nuces Colæ. *Geschäfts. Bericht.* Von CÆSAR et LORETZ, 1897, 39.
- FROMME. — D'après CÆSAR et LORETZ. *Pharm. Centralh.* 1897, 38, 702.
- FROMME. — Ergotin. *Geschäfts. Bericht.* Von CÆSAR et LORETZ, 1902, 14.
- FROMME. — In CÆSAR et LORETZ. *Geschäfts. Bericht.* d'après Mme MALMANCHE. *Thèse Doct. Un. Pharm.*, Paris, 1929.
- GÉRARD. — Etude des caractères d'identité spécifique et de contrôle des extraits pharmaceutiques. *Bull. Soc. Pharm. du Sud-Ouest.*, 1898, 155, 169 et 199. 1899, 6, 52, 78.
- GÉRARD. — Précis de Pharmacie galénique, 2<sup>e</sup> édition, 1910.
- GOLAZ (D<sup>r</sup>). — Extraits unitaires, dits « étalons ». *Bull. Sc. Pharm.*, 1926, 33, 301.
- GORDIN. — Zwei neue Methoden für die quantitative Bestimmung des Berberins. *Arch. der Pharm.*, 1901, 239, 638.
- GORDIN. — Assay of Conium Seed or leaves. *Am. Journ. of Pharm.*, 1901, 73, 217.
- GORDIN et PRESCOT. — Abscheidung und Bestimmung von Colchicin. *Apoth. Zeit.*, 1900, 15, 521.
- GORIS (A.). — Sur les préparations de Strychnées du Codex 1908. *Bull. Sc. Pharm.*, 1910, 17, 664.
- GORIS (A.). — Sur la préparation des solutions iodotanniques à base d'extraits végétaux. *Bull. Sc. Pharm.*, 1919, 26, 305.
- GORIS (A.) et BEAUSITE. — A propos du dosage de l'extrait de Belladone et de l'unification des méthodes d'analyse. *Bull. Sc. Pharm.*, 1919, 26, 53.
- GORIS (A.) et COSTY. — Sur la nature des alcaloïdes contenus dans l'extrait de Belladone. *Bull. Sc. Pharm.*, 1921, 28, 545.
- GORIS (A.) et LIOT. — Sur une méthode d'appréciation de la valeur thérapeutique de l'extrait d'Ergot. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, 31, 379.
- GORIS (A.) et PERROT Em. — Sur les préparations d'Aconit du nouveau Codex. *Bull. Sc. Pharm.*, 1908, 15, 584.
- GORIS (A.) et VOISIN. — A propos du dosage de l'extrait éthéré de Fougère mâle et de l'unification des méthodes d'analyse. *Bull. Sc. Pharm.*, 1912, 19, 705.

- GORIS (A.) et WIRTH. — A propos de l'extrait de Noix vomique et de l'unification des méthodes d'analyse. *Bull. Sc. Pharm.*, 1910, **17**, 515-520. Compte-rendu du X<sup>e</sup> Congrès intern. de Pharm., Bruxelles, 1910, 111-116.
- WARIN et GRAND. — Deuxième note sur l'extrait de Noix de Kola du Codex de 1908. *Journ. Pharm. Chim.* (7), 1910, **2**, 350.
- GRANVAL. — D'après le « Rapport sur les extraits » fait à la Société de Pharmacie de Paris, en vue de la revision du Codex. *Journ. Pharm. Chim.* (8), 1863, **44**, 422.
- GRANVAL et LAJOUX. — Dosage de la Morphine dans l'Opium et les principales préparations opiacées. *Journ. Pharm. Chim.* (6), 1897, **5**, 153.
- JANOT et FAVRE. — Application du réactif iodobismuthique au dosage des préparations galéniques de Ciguë. Contrôle physiologique sur le Cobaye. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, **36**, 529.
- JAVILLIER et G. BERTRAND. — Sur le silicotungstate de Nicotine et sur le dosage de cet alcaloïde. *Bull. Soc. Chim. France* (4), 1909, **5**, 241.
- JAVILLIER et GUÉRITHAULT. — Sur la préparation de l'extrait ferme de Kola. *Bull. Sc. Pharm.*, 1910, **17**, 341.
- GÜNTHER. — Bestimmung des Alkaloidgehaltes in der Atropa Belladonna und Datura Stramonium Welche in hiesigen botanischen Garten cultivirt worden sind. *Pharm. Zeits. f. Russland.*, 1869, **8**, 89.
- HAGER. — Wägung des Anilins, Conins, Nicotins, als Hydrochlorate. *Pharm. Centralh.*, 1871, **12**, 378.
- HEGLAND. — Eine Methode zur Prüfung von Extr. Hydrastis fluid. *Pharm. Zeit.*, 1896, **41**, 519.
- HEYL. — Ueber extractum hydrastis fluidum. *Apothek. Zeit.*, 1707, **22**, 907.
- HINSDALE. — Kolorimetrische Bestimmung des Morphingehaltes in Opium. *Pharm. Centralbl.*, 1888, **19**, 1311.
- JÄGGI. — Einiges über extractum hydrastidis fluidum. *Schweiz. Wochen. f. Chem. und Pharm.*, 1910, **48**, 650.
- JAURAND. — Des extraits en général. *Thèse Pharm.*, Paris, 1849.
- JAVILLIER. — Sur les Silicotungstates de Conicine, Spartéine et Atropine. *Bull. Sc. Pharm.*, 1910, **17**, 315.
- KELLER. — Die glukösider Digitalisblätter und ihre quantitative Bestimmung. *Schweiz. Wochen. f. Chem. und Pharm.*, 1897, **35**, 277.
- KELLER. — Die Bestimmung des Emetingehaltes der Radix Ipecacuanha. *Schweiz. Wochen. f. Pharm.*, 1893, **31**, 485.

- KOLLO. — Beiträge zur Wertbestimmung galenischer Präparate. Rasche Wertbestimmung des Extr. fluid Hyrastidis. *Pharm. Post.*, 1907, **40**, 912.
- KORDES. — Recherches comparatives sur les principaux extraits narcotiques des diverses pharmacopées. *Journ. Pharm. Chim.*, (5), 1888, **18**, 435.
- KREMEL. — Notizen zur Prüfung der Arzneimittel. *Pharm. Post.*, 1887, **20**, 521.
- KREMEL. — Notizen zur Prüfung der Arzneimittel. *Pharm. Post.*, 1888, **21**, 149.
- LA WALL. — Analytical processes and laboratory notes: Assay processes for Kola, Guarana and Coffee. *Am. Journ. Pharm.*, 1897, **69**, 350.
- LEFORT. — Mémoire sur la répartition de l'Atropine dans la feuille et la racine de Belladone. *Journ. Pharm. Chim.*, (4), 1872, **15**, 265.
- LÉGER. — Note sur l'essai des drogues simples. *Journ. Pharm. Chim.*, (6), 1903, **17**, 553.
- LÉGER. — Nécessité d'exiger pour les drogues végétales et leurs préparations un titre maximum en même temps qu'un titre minimum. *Bull. Sc. Pharm.* 1924, **31**, 391 et 396.
- LÉGER. — Sur le titrage de l'extrait d'Ipécacuanha. *Journ. Pharm. Chim.*, (8), 1927, **6**, 501.
- LEUCKEL. — Extraits des Archives de la Société des Pharmaciens de l'Allemagne septentrionale. D'après le *Journ. Pharm. Chim.*, (2), 1823, **9**, 377.
- LÉVY (J). — Principaux constituants actifs et titrage biologique de la Digitale. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, **36**, 42.
- LINDE. — Bestimmung des Hydrastins und Berberins in Extractum fluidum Hydrastis Canadensis. *Pharm. Centralh.*, 1895, **36**, 349.
- LOOF. — Bestimmung des Morphins in Opium. *Apoth. Zeit.*, 1896, **11**, 192.
- LÖSCH. — Zur quantitative Bestimmung von Alkaloiden in den Pflanzen. *Pharm. Zeit. f. Russl.*, 1879, **18**, 515.
- LYONS. — Simple methods for the assay of Colchicum corn. *Pharm. Journ.* (4), 1909, **28**, 270.
- LYONS. — Progrès dans les méthodes de dosage des drogues pharmaceutiques. *Journ. Pharm. Chim.*, (6) 1909, **29**, 582.
- MALMANCHE (Mme). — Dosages chimiques et biologiques des préparations d'Aconit. *Thèse Doct. Un. Pharm.*, Paris, 1929.
- MANN. — Zur Prüfung von Chinin auf einen Gehalt von Chinidin und Cinchonidin. *Jahresbericht der Chemie.*, 1863, 707.
- MASCRÉ. — Sur le dosage des alcaloïdes totaux du Quinquina. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, **36**, 351.

- MASCRÉ et BAINIER. — Sur le dosage des préparations galéniques de Quinquina. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, **31**, 211.
- MASCRÉ et INGÉ. — Sur la préparation et le titre de l'extrait ferme d'Hydrastis. *Bull. Sc. Pharm.*, 1924, **31**, 259.
- MEULENHOF. — Bepaling van Hydrastine in hydratisextract. *Pharm. Weekblad voor Nederland*, 1911, **48**, 1126.
- MILLER. — A method for the estimation of Morphia in Opium. *Pharm. Journ. and Trans.* (3) 1871, **2**, 465.
- MOERK (Frank). — Notes on Opium essaying. *Am. Journ. Pharm. Chim.*, 1897, **69**, 343.
- MOREUL. — Thèse sur les extraits pharmaceutiques. *Thèse Doct. Pharm.*, Rennes, 1894, 15.
- MURAIRE. — Essai sur les extraits médicaux. *Thèse Doct. Pharm.*, Montpellier, 1825, 18.
- PALM. — Ausscheidung und quantitative Bestimmung des Digitalins, Digitaleins und Digitins. *Arch. der Pharm.*, 1884, **222**, 196.
- PANCHAUD. — Dosage des alcaloïdes dans les drogues. *Journ. Pharm. Chim.*, (6), 1904, **19**, 213.
- PANCHAUD. — Zur quantitativen Bestimmung des Colchicins. *Schweiz. Wochen. f. Chem. und. Pharm.*, 1906, **44**, 563.
- PARTHEIL. — Ueber die Bestimmung des Alkaloïdgehaltes in narcotischen Extracten. *Pharm. Centralbl.*, 1892, **2**, 638.
- PARTHEIL. — Ueber die Bestimmung der Alkaloïde in narkotischen Extracten. *Pharm. Centralh.*, 1892, **33**, 524.
- PATROUILLARD. — Des extraits pharmaceutiques. Observations sur le rendement. *Journ. Pharm. Chim.*, (4), 1877, **25**, 117.
- PATROUILLARD et MICHEL. — Rapport de la 9<sup>e</sup> sous-Commission du Codex. *Journ. Pharm. Chim.*, (7), 1924, **29**, 25.
- PETIT. — Sur le dosage de l'Opium. *Journ. Pharm. Chim.*, (6) 1905, **21**, 107.
- PICARD. — Dosage de la Morphine dans l'Opium. *Bull. Sc. Pharm.*, 1906, **13**, 426.
- PLOYART. — Sur le dosage des alcaloïdes dans les préparations officinales de Quinquina. *Thèse Doct. Un. Pharm.*, Lille, 1912.
- RANSON. — Contribution à l'étude de la teneur en alcaloïdes des extraits d'Ipéca. *Thèse Doct. Un. Pharm.*, Lille, 1912.
- RANWEZ. — Notes sur le dosage des alcaloïdes dans les médicaments galéniques à base d'Aconit, Belladonne, Jusquiame, Stramoine, Ciguë. *Journ. Pharm. Chim.*, (5) 1893, **28**, 213.
- SOUBEIRAN et REGNAULD. — Traité de Pharmacie, 1875, 8<sup>e</sup> édition.
- SOUBEIRAN et REGNAULD. — Traité de Pharmacie, 1885, 9<sup>e</sup> édition, 567.

- REICHARD. — Ueber die quantitative Bestimmung des Morphins durch Reduction mittels Silbernitrate. *Chemiker Zeit.*, 1900, 94, 1061.
- REICHARD. — Ueber die quantitative Bestimmung des Morphins in Opium durch Chlorosilberrammoniak. *Chemiker Zeit.*, 1901, 25, 816.
- RIBAUT. — Abaissement de la richesse alcaloïdique des extraits de Solanées pendant leur conservation. *Bull. Sc. Pharm*, 1908, 15, 495.
- RUPP. — Zur Hydrastinbestimmung in Extractum Hydrastis fluidum. *Apothek. Zeit.* 1909, 24, 922.
- SCHAMELHOUT (Dr). — Compte-rendu du X<sup>e</sup> Congrès International de Pharmacie, Bruxelles, 1911, 12.
- SCHLICKUM. — Die Morphinbestimmung des Opiums und seiner Präparate. *Arch. der Pharm.*, 1887, 225, 30.
- SCHWEISSINGER et SARNOW. — Über eine einfache Methode zur Bestimmung der Alkaloïde in narcotischen Extracten. *Pharm. Centralt.*, 1890, 31, 771.
- SCOVILLE. — On the permanance of alkaloïdal fluidextracts and tinctures. *Proc. Am. Pharm. Assoc.*, 1910, 58, 874.
- SERRADEL — Des extraits en général. *Thèse Doct. Pharm.*, Montpellier, 1882, 51.
- STEVENS. — Opium assay. *Pharm. Archives*, 1902, 5, 41 et 87.
- STEVENS. — A comparison of the chemical and physiological method of assay. *Pharm. Archives*, 1903, 6, 50.
- STOEDER. — Bestimmung der Hydrastins und fluidextrakte. *Apothek. Zeit.*, 1892, 7, 450.
- STOEDER. — Waardebepalingen in grondstoffen en praeparaten. *Pharm. Weekblad*, 1901, n<sup>o</sup> 21.
- SWANSON et WALTERS. — The standardization and stabilization of aconite preparations. *Journ. Am. Pharm. Assoc.*, 1923, 12, 957.
- THOMS. — Die Verwendung der Kaliumwismutjodidlösung zur Bestimmung von Alkaloïden. *Ber. der Deutsch Pharm. Gesellschaft*, 1905, 15, 85.
- TREMAN (I. W.), ELLEN BOOCK et GADDON (I. H.). — The pharmacological assay of digitalis by different methods. *The Quaterly Journ. of Pharm. and allied Sciences*, 1928, 1, 6.
- TSHIRCH et WOLTER. — D'après ASTRUC. *Traité de Pharmacie galénique*, 2<sup>e</sup> éd., 1928, 712.
- VAN DER BURG. — Chemische Mittheilungen in Betreff der Chinaalkaloïde und der Stickstoffbestimmung mittelst Natronkalks, *Zeitschrift für Chemie*, 1866, 9, 435.

- VAN DER HAAR. — Ueber extractum Hydrastis fluidum *Apothek. Zeit.*, 1907, **22**, 1058.
- VAN DER KAER. — Over de Bepaling von Het Werkelijk Hydrastine, Gehalte in Vloeibaar Hydrastis Extract. *Pharm. Weeblad voor Nederland*, 1911, **48**, 329.
- VAN ITALLIE. — Bestimmung der alkaloïdgehaltes in extract Hyoscyami. *Neder. Tijdsch. v. Pharm. Chem. en toxicol.*, 1889, 6.
- VIELGUTH et NENTWICH. — On the most correct methods for preparing extracts. *Am. Journ. Pharm.* 1859, **31**, 233.
- WARIN. — Dosage des alcaloïdes de la Noix de Kola et de son extrait fluide. *Journ. Pharm. Chim.* (6) 1902, **15**, 373.
- WARIN. — Recherches et considérations sur la richesse en alcaloïdes de l'extrait de Belladone préparé selon la formule internationale. *Journ. Pharm. Chim.* (6), 1908, **27**, 326.
- WARIN. — Note sur l'extrait de Kola (Codex 1908). *Journ. Pharm. Chim.* (7), 1910, **1**, 543.
- WATTIEZ. — L'acide silicotungstique, appliqué au dosage de l'Hydrastine dans l'Hydrastis Canadensis et les préparations galéniques qui en dérivent. *Journ. Pharm. de Belgique*, 1920, **2**, 817.
- WATTIEZ. — Extraits unitaires dits « étalons ». *Journ. Pharm. de Belgique*. 1926, **8**, 291 et suiv.
- WEITZ et DARDANNE. — A propos de l'essai chimique du Chanvre indien et ses préparations. *Bull. Sc. Pharm.* 1924, **31**, 326.
- YVON. — Sur le dosage de la Morphine dans l'Opium. Nouveau procédé d'évaluation. *Journ. Pharm. Chim.* (4), 1879. **29**, 332.
-

# TABLE DES MATIÈRES

---

|                   | Pages |
|-------------------|-------|
| INTRODUCTION..... | 1     |

## PREMIÈRE PARTIE

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE I. — Généralités.....                               | 6  |
| — II. — Cendres. — Rendement en extrait. —<br>Humidité ..... | 12 |

## DEUXIÈME PARTIE

Étude particulière des cendres et de l'humidité  
des extraits du Codex.

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| CHAPITRE I. — Extraits aqueux..... | 31 |
| Extrait de Chiendent.....          | 31 |
| — Gentiane.....                    | 32 |
| — Maïs.....                        | 41 |
| — Opium.....                       | 42 |
| — Pissenlit.....                   | 40 |
| — Quassia.....                     | 48 |
| — Quinquina rouge..                | 34 |
| — Réglisse.....                    | 37 |
| — Rhubarbe.....                    | 38 |

|                                                    |     |
|----------------------------------------------------|-----|
| CHAPITRE II. — Extraits alcooliques . . . . .      | 50  |
| Extrait d'Aconit . . . . .                         | 58  |
| — de Belladone . . . . .                           | 69  |
| — de Cascara . . . . .                             | 67  |
| — de Chanvre indien . . . . .                      | 85  |
| — de Colchique . . . . .                           | 83  |
| — de Digitale . . . . .                            | 62  |
| — d'Hamamélis . . . . .                            | 51  |
| — d'Hydrastis . . . . .                            | 52  |
| — d'Ipéca . . . . .                                | 77  |
| — de Jusquiame . . . . .                           | 74  |
| — de Kola . . . . .                                | 64  |
| — de Salsepareille . . . . .                       | 55  |
| — de Scille . . . . .                              | 56  |
| — de Stramoine . . . . .                           | 77  |
| — de Valériane . . . . .                           | 50  |
| CHAPITRE III. — Extrait hydro-alcoolique . . . . . | 88  |
| Extrait de Ciguë . . . . .                         | 92  |
| — de Douce-amère . . . . .                         | 88  |
| — d'Ergot de seigle . . . . .                      | 89  |
| CONCLUSIONS . . . . .                              | 99  |
| BIBLIOGRAPHIE . . . . .                            | 107 |

---







